

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Utilidad de los índices aterogénicos como marcadores biológicos en el
síndrome metabólico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Félix M. Domingo Serrano

Director

Jesús Millán Núñez-Cortés

Madrid, 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**Utilidad de los índices aterogénicos
como marcadores biológicos
en el síndrome metabólico**

Autor: Félix M. Domingo Serrano

Director: Jesús Millán Núñez-Cortés

Madrid, 2012

A mi abuela Felipa, por su eterno cariño.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer su apoyo a todas las personas que me han ayudado en mi profesión y en la realización de esta tesis:

Al profesor D. Jesús Millán Núñez-Cortés, director y guía de la tesis, por su implicación y disponibilidad absolutas.

A D. José María Bellón, estadístico del H.G.U. Gregorio Marañón, por hacer «normales» las distribuciones que parecían inaccesibles.

Al Servicio de Medicina Interna III del H.G.U. Gregorio Marañón, esa gran familia. A Primi, a los adjuntos, a todos los residentes, al equipo de enfermería..., por hacerme sentir siempre como en casa.

A D. Miguel Pérez Tascón, mi maestro en la medicina y en la vida, por regalarme su experiencia, su perfeccionismo, su compañía, su «toque endorfinico»... Eres el mejor.

A María Santaella Esquinas, por poner «el punto sobre la i» en la tesis. ¡Gracias Campanilla!

A mi familia, por su cariño constante en este difícil mundo de la medicina, por ilusionarme, por alegrarse de los triunfos y alentarme en los fracasos, por hacerme sentir el más afortunado.

A mi abuela, porque es un regalo el recordarle cada día lo mucho que la quiero.

A mis amigos, por las aventuras, las risas, las confidencias, los proyectos, los consejos..., por todas esas pequeñas cosas diarias tan especiales.

A ti, por tu calma, tu apoyo, tu compañía. Por hacer de este camino que compartimos un sueño y del sueño una realidad. Porque a tu lado es fácil comprender por qué *la vida es bella*.

ABREVIATURAS

- **ABC:** Área bajo la curva
- **AF:** Antecedentes familiares
- **AFCAPS:** *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*
- **AGL:** Ácidos grasos libres
- **AHA:** *American Heart Association*
- **Apo:** Apolipoproteína
- **ASCOT:** *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*
- **ATP-III:** *Adult Treatment Panel III*
- **CA:** Cintura abdominal
- **CETP:** Proteína transferidora de ésteres de colesterol (*Cholesterol ester transfer protein*)
- **CHT:** Cintura hipertrigliceridémica
- **Col no HDL:** Colesterol no HDL
- **CT:** Colesterol total
- **DECODE:** *Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*
- **DM:** Diabetes mellitus
- **DMT2:** Diabetes mellitus tipo 2
- **EC:** Ésteres de colesterol
- **ECV:** Enfermedad cardiovascular
- **EGIR:** *European Group for the Study of Insulin Resistance*
- **ENCA:** Encuesta Nutricional de Canarias
- **FABP:** Proteína de unión de ácidos grasos (*Fatty Acid Binding Protein*)
- **FN:** Factor nuclear
- **FRCV:** Factores de riesgo cardiovascular
- **GAA:** Glucemia en ayunas alterada
- **HDL:** Lipoproteínas de alta densidad (*high density lipoprotein*)
- **HTA:** Hipertensión arterial
- **IC:** Intervalo de confianza
- **ICAM-1:** Molécula-1 de adhesión intercelular (*intercellular adhesion molecule-1*)
- **IDF:** *International Diabetes Federation*

- **IDL:** Lipoproteínas de densidad intermedia (*Intermediate density lipoprotein*)
- **IGO:** Intolerancia a la glucosa oral
- **ILIB:** *International Lipid Information Bureau*
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **INTERHEAT:** *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries*)
- **IRS:** Sustrato del receptor de la insulina (*Insulin receptor substrate*)
- **LDL:** Lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein*)
- **LH:** Lipasa hepática
- **LPL:** Lipoproteinlipasa
- **LRCP:** *Lipid Research Clinics prevalence cohort*
- **LRT:** Lipoproteína rica en triglicéridos
- **LXR:** Receptores X hepáticos
- **NCEP:** *National Cholesterol Education Program*
- **NHANES:** *National Health and Nutrition Examination Survey*
- **NHLBI:** *National Heart, Lung and Blood Institute*
- **OR:** Odds ratio
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PAI-1:** Inhibidor del activador del plasminógeno 1 (*Plasminogen activator inhibitor-1*)
- **PCR:** Proteína C reactiva
- **PON:** Paraoxonasa
- **PPAR:** Receptor del proliferador peroxisomal activado (*Peroxisome Proliferator Activated Receptors*)
- **PREVENCAT:** Prevención en la Enfermedad Cardiovascular y Actuación Terapéutica actual
- **PROCAM:** *Prospective Cardiovascular Münster study*
- **RCV:** Riesgo cardiovascular
- **RI:** Resistencia a la insulina
- **ROC:** *Receiver Operating Characteristic*
- **SCORE:** *Systematic Coronary Risk Evaluation*
- **SEEDO:** Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
- **SM:** Síndrome metabólico
- **SOCS-3:** Supresor de la señalización de citoquinas 3 (*Suppressor of*

Cytokine signalling 3)

- **SPSS:** *Statistical Package for the Social Science*
- **TA:** Tensión arterial
- **TAD:** Tensión arterial diastólica
- **TAS:** Tensión arterial sistólica
- **TG:** Triglicéridos
- **TNF:** Factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*)
- **TRC:** Transporte reverso de colesterol
- **UCP:** Proteína desacoplante de la termogénesis (*uncoupling protein*)
- **VCAM-1:** Molécula-1 de adhesión de células vasculares (*vascular cell adhesion molecule-1*)
- **VLDL:** Lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoprotein*)
- **WOSCOPS:** *West of Scotland Coronary Prevention Study*

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Actualización del problema	4
2.1. Síndrome metabólico	5
2.1.1. Criterios diagnósticos	5
2.1.2. Epidemiología.....	7
2.1.3. Patogenia.....	8
2.1.4. Síndrome metabólico y DM.....	13
2.1.5. Dislipemia del síndrome metabólico.....	14
2.1.6. SM como factor de riesgo cardiovascular	20
2.2. Índices aterogénicos	22
2.2.1. Principales índices aterogénicos estudiados.....	24
2.2.2. Utilización de los índices aterogénicos para monitorizar el tratamiento hipolipemiente	30
3. Hipótesis de trabajo y objetivos	33
4. Material y métodos	36
4.1. Población estudiada	37
4.2. Metodología	38
4.3. Criterios de síndrome metabólico	41
4.4. Cocientes lipoproteicos empleados.....	42
4.5. Análisis estadístico	43
5. Resultados	44
5.1. Características de la población.....	45
5.2. Índices lipoproteicos y síndrome metabólico	48
5.3. Relación de los índices con otros FRCV	55
5.3.1. HTA.....	55
5.3.2. Obesidad	56
5.3.3. Sobrepeso.....	59
5.3.4. DM.....	60
5.4. Cintura hipertrigliceridémica.....	63
5.5. Índices lipoproteicos y riesgo cardiovascular.....	68

6. Comentarios	72
6.1. Prevalencia de síndrome metabólico	73
6.2. Índices aterogénicos y síndrome metabólico	76
6.3. Índices y otros factores de riesgo cardiovascular.....	79
6.3.1. DM.....	79
6.3.2. HTA.....	80
6.3.3. Sobrepeso y obesidad	81
6.4. Índices lipoproteicos y riesgo cardiovascular.....	83
6.5. Utilidad de los índices aterogénicos.....	84
7. Conclusiones.....	86
8. Bibliografía.....	89

Introducción

Desafortunadamente las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la primera causa de morbilidad en nuestro medio, a pesar de que en los últimos años se han conseguido mejoras en el manejo de las complicaciones de la enfermedad vascular arteriosclerótica (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, fundamentalmente) y en la prevención de la misma, actuando sobre los distintos y principales factores de riesgo.

Con respecto a tales factores de riesgo hemos de admitir que se ha asistido a un cambio de paradigma, pasando de la consideración de dichos factores aislados (hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo, etc.) como centro de nuestra actuación preventiva, a un modelo que considera la agrupación de tales factores de riesgo como la base sobre la que se sustenta gran parte del riesgo cardiovascular de la población. Los representantes genuinos de esta afirmación son procesos tales como la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad (fundamentalmente la visceral) y el síndrome metabólico.

De esta forma, el síndrome metabólico se constituye como una asociación de determinados factores de riesgo que propenden al desarrollo de complicaciones cardiovasculares, por lo que es importante una detección precoz y una intervención terapéutica decidida cuando se encuentra presente.

Los componentes definitorios del síndrome metabólico son: la obesidad, la dislipemia aterogénica, la hipertensión arterial y la insulinoresistencia o intolerancia a la glucosa. Otros componentes asociados son el estado proinflamatorio y el estado protrombótico. Estos fenómenos son la consecuencia de alteraciones fisiopatológicas y se reconocen, entre todos, tres potenciales elementos patogénicos: la obesidad y alteraciones del tejido adiposo, la insulinoresistencia y alteraciones del metabolismo y por último las modificaciones en mediadores humorales y celulares.

La consecuencia final del padecimiento de un síndrome metabólico es el desarrollo de aterosclerosis y la aparición de accidentes cardiovasculares isquémicos, debido a un conjunto de factores de riesgo agrupados. De ahí el enorme interés de establecer un diagnóstico correcto de esta situación asociada a un elevado riesgo cardiovascular (que se ha calculado como el triple que en la población general). Para ello, se han empleado distintos criterios diagnósticos, promovidos por organizaciones o asociaciones científicas. Entre las definiciones más empleadas se pueden citar las promovidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el *National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III)* (ATP-III), la *International Diabetes Federation* (IDF), la *American Association of Clinical Endocrinology* (AAEC), el

European Group of Insulin Resistance (EGIR), la *American Heart Association (AHA)* y el *American College of Cardiology (ACC)* entre otros.

Sin embargo, y a pesar de disponer de distintos criterios diagnósticos, la mayoría de ellos, y sobre todo los más utilizados, se centran en cinco elementos: la hiperglucemia, la obesidad abdominal, la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia y el síndrome de HDL bajo. De una manera o de otra, la mayoría de ellos han de estar presentes para que una persona sea diagnosticada de síndrome metabólico. De todos estos factores la dislipemia es, sin ningún género de dudas, uno de los más frecuentes y más determinantes del riesgo asociado al síndrome metabólico, principalmente porque el fenotipo aterogénico que presenta (dislipemia aterogénica caracterizada por aumento de triglicéridos, descenso de HDL y partículas LDL pequeñas y densas) puede llegar a multiplicar por 10 el riesgo cardiovascular.

De esta forma, el perfil aterogénico que caracteriza las alteraciones lipídicas que se encuentran en el síndrome metabólico justifica en gran parte el significativo aumento del riesgo cardiovascular. Al mismo tiempo es preciso señalar que la detección de esta dislipemia asociada al síndrome metabólico se encuentra condicionada no sólo por una simple alteración cuantitativa de la concentración de lipoproteínas, sino por una alteración cualitativa del equilibrio entre las distintas fracciones lipoapoproteicas.

En el presente trabajo se muestran los resultados de un estudio de investigación que intenta averiguar de qué manera el conocimiento del balance entre las distintas fracciones lipoapoproteicas pueden ayudarnos a valorar la dislipemia del síndrome metabólico y si es posible el empleo de índices lipoapoproteicos como marcadores biológicos de dicha entidad clínica, por manifestar de una forma expresiva el balance entre lipoproteínas de fracciones lipídicas aterogénicas y antiaterogénicas.

**Actualización
del problema**

2.1- SÍNDROME METABÓLICO:

Se conoce como síndrome metabólico (SM) a la asociación, de probable causa multifactorial, de una serie de disturbios metabólicos. Ello acarrea un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica y/o diabetes mellitus (DM) tipo 2 ⁽¹⁾.

Reaven, en 1988, introdujo por primera vez el término «síndrome X» para denominar a una entidad caracterizada por un síndrome de resistencia periférica a la insulina inducido por la obesidad, y explicó así la asociación de los factores descrita anteriormente con el hiperinsulinismo asociado ⁽²⁾. Con posterioridad, dicha entidad ha recibido distintas denominaciones, como «síndrome plurimetabólico», «el cuarteto de la muerte», «síndrome de resistencia periférica a la insulina» o «síndrome dismetabólico» ⁽³⁾. En el año 2001, el Informe III del Panel de Tratamiento de Adultos (ATP-III), del Programa Nacional de Educación sobre el colesterol de los EE.UU. (NCEP), hacía especial hincapié en la importancia de este síndrome clínico como factor de riesgo múltiple para la ECV, adoptando y generalizando la denominación de «síndrome metabólico», que es la más ampliamente aceptada en la literatura médica actual ⁽⁴⁾.

2.1.1- Criterios diagnósticos:

Desde su descubrimiento cuatro grupos han sido los que, fundamentalmente, han planteado criterios diagnósticos de SM: la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Grupo de Estudio para la Resistencia a la Insulina (EGIR), el consenso del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) y el consenso de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (tabla 1) ⁽⁵⁾.

De todos ellos los consensos de la IDF y del NCEP ATP III son los más difundidos y usados. En general, todos los grupos mantienen ciertos criterios comunes, aunque tales criterios pueden discrepar en su medición y puntos de corte. En consecuencia, dependiendo del criterio empleado, la edad, el género o la raza, la prevalencia de SM varía. Por ejemplo, suele resultar más alta en varones cuando se utilizan los criterios de la OMS y del EGIR ⁽⁶⁾.

Parámetro	OMS	EGIR	NCEP ATP III	IDF
Resistencia a la insulina	DMT2, GAA, IGO o disminución de la sensibilidad a la insulina + 2 de los siguientes	Insulina plasmática $>75 + 2$ de los siguientes	Ninguno, pero al menos 3 de los 5 siguientes	Ninguno
Obesidad central	Razón cintura/cadera: - Hombres: $>0'9$ - Mujeres: $>0'85$ o IMC >30	CA ≥ 94 cm en hombres o ≥ 80 cm en mujeres	CA ≥ 102 cm en hombres o ≥ 88 cm en mujeres	CA ≥ 90 cm en hombres o ≥ 80 cm en mujeres + 2 de los siguientes
Lípidos (mg/dl)	TG ≥ 150 o HDL <35 en hombres o <39 en mujeres	TG ≥ 150 o HDL <39 en hombres y mujeres	TG ≥ 150 o HDL <40 en hombres o <50 en mujeres	TG ≥ 150 o HDL <40 en hombres o <50 en mujeres
Presión arterial (mmHg)	$\geq 140/90$	$\geq 140/90$	$\geq 130/85$	$\geq 130/85$
Glucosa	DMT2, GAA, IGO	GAA, IGO, pero no DMT2	>110 mg/dl (incluida DMT2)*	Glucemia en ayunas >100 mg/dl o DMT2 previamente diagnosticada

Tabla 1: Criterios diagnósticos de SM de los distintos grupos de trabajo

DMT2 = diabetes mellitus tipo 2; GAA = glicemia en ayunas alterada; IGO = intolerancia a la glucosa oral; IMC = índice de masa corporal; TG = triglicéridos; CA = circunferencia abdominal

*Modificado posteriormente por AHA/NHLBI a >100 mg/dl

2.1.2- Epidemiología:

La importancia del síndrome metabólico radica en su elevada y creciente prevalencia en los países occidentales. Debido a que los criterios diagnósticos han variado mucho en los últimos años es difícil precisar esta prevalencia exacta, siendo diferente entre estudios y poblaciones:

En la tercera encuesta de nutrición y salud de los EE.UU. (NHANES III) se observó una prevalencia del 24 % en adultos mayores de 20 años, según los criterios propuestos por el ATP III, con un incremento progresivo en función de la edad (en mayores de 50 años era superior al 30 % y en mayores de 60 años superior al 40 %). La prevalencia era menor en americanos de raza negra y algo mayor en hispanos. Además, analizando la prevalencia en función de la tolerancia a la glucosa, el SM se presentaba en el 25'8 % de los sujetos con normoglucesmia, en el 33'1 % de los sujetos con glucemia basal normal pero con glucemia alterada tras sobrecarga oral de glucosa, en el 71'3 % de los sujetos con glucosa alterada en ayunas y en el 86 % de los pacientes con DM ⁽⁷⁾.

En Europa, esta vez basándose en los criterios de la OMS, se ha encontrado una prevalencia media en población general del 23 % en varones y del 12 % en mujeres ⁽⁸⁾.

En España los resultados son similares. El estudio ENCA, realizado con 578 sujetos de la Comunidad Autónoma de Canarias, encontró una prevalencia de síndrome metabólico del 24'4 % ⁽⁹⁾. El mismo año se demostró que la prevalencia de SM en mujeres españolas era superior a la de mujeres blancas de otra procedencia europea ⁽¹⁰⁾.

Por tanto, aproximadamente una cuarta parte de la población adulta de los países occidentales, e independientemente de los criterios empleados para el diagnóstico, padece SM. La prevalencia aumenta con la edad y es más frecuente en varones y entre los sujetos con trastornos del metabolismo hidrocarbonado. Como dato curioso, es preciso señalar que en las mujeres españolas se observa, incluso, mayor prevalencia que en las de otras poblaciones ⁽³⁾.

2.1.3- Patogenia:

La fisiopatología del SM ha sido objeto de importantes revisiones y análisis, al poder ser considerada como una entidad única o como una mera asociación casual de diversas alteraciones metabólicas de etiopatogenia común ⁽¹¹⁾.

Inicialmente se consideró al SM como la expresión fenotípica de la resistencia a la insulina (RI), debida a la alteración en la respuesta del organismo a la acción insulínica en los tejidos periféricos. Por esta RI las células β pancreáticas aumentan su secreción de insulina compensatoriamente, produciendo hiperinsulinemia, la cual se pensó que era responsable de muchos de los fenómenos del SM ⁽¹²⁻¹³⁾.

Actualmente esa teoría ha sido parcialmente modificada, identificándose en la etiopatogenia del SM los siguientes factores:

a) *Obesidad:*

El tejido adiposo en los obesos es insulinoresistente, lo que eleva los ácidos grasos libres (AGL) en el plasma. Éstos tienen un efecto directo en los órganos diana de la insulina, como son el hígado y el músculo, mediante acciones específicas que bloquean la señalización intracelular del receptor de insulina ⁽¹⁴⁾. Este fenómeno, conocido como «lipotoxicidad», sería responsable de la RI y la falta de regulación pancreática a la glucemia elevada ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. Además, los AGL serían capaces de aumentar el estrés oxidativo, el ambiente proinflamatorio sistémico y de disminuir la reactividad vascular ⁽¹⁷⁾. Los AGL, a través de la inhibición de la acción insulínica, determinan una supresión insuficiente de la lipasa hormonosensible del adipocito, lo que generaría un mayor incremento de AGL y una autoperpetuación del ciclo ⁽⁶⁾.

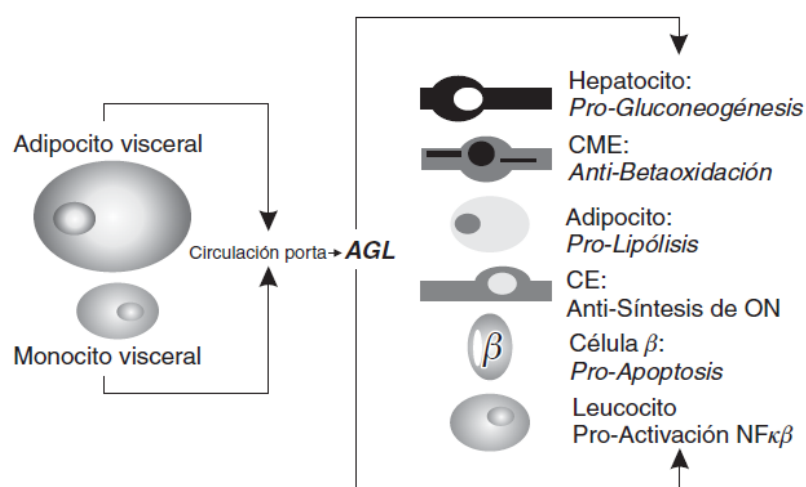


Figura 1: Lipotoxicidad ⁽¹⁷⁾

En los pacientes con SM el tejido adiposo es de predominio central o androide, asociado a mayor cantidad de grasa visceral ⁽¹⁸⁾. Se da la circunstancia de que estos adipocitos son metabólicamente más activos y liberan mayor cantidad de AGL ⁽¹⁹⁾ y citoquinas inflamatorias ⁽²⁰⁾ que drenan directamente al hígado a través de la circulación portal ⁽⁶⁾.

El procedimiento ideal para la medición de este tipo de grasa abdominal es la tomografía computarizada o la resonancia magnética, pero son procedimientos que por su coste, tiempo, riesgo potencial y disponibilidad sólo se aplican en el contexto de la investigación ⁽²¹⁾. En la práctica clínica el índice de masa corporal (IMC), el perímetro abdominal y el cociente cintura/cadera son los parámetros antropométricos mejor establecidos y relacionados con el SM ⁽³⁾.

b) El adipocito como célula inflamatoria:

El estado proinflamatorio asociado a la obesidad (y por tanto al SM) se explica por la presencia de células inflamatorias entre las células adipocitarias y por la actividad inflamatoria propia de los adipocitos. Se ha observado un aumento de moléculas como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), interleuquina 6 y leptina, y una disminución de la adiponectina ⁽²²⁾, las cuales tienen la capacidad de modular reacciones inflamatorias, trombóticas y vasoactivas.

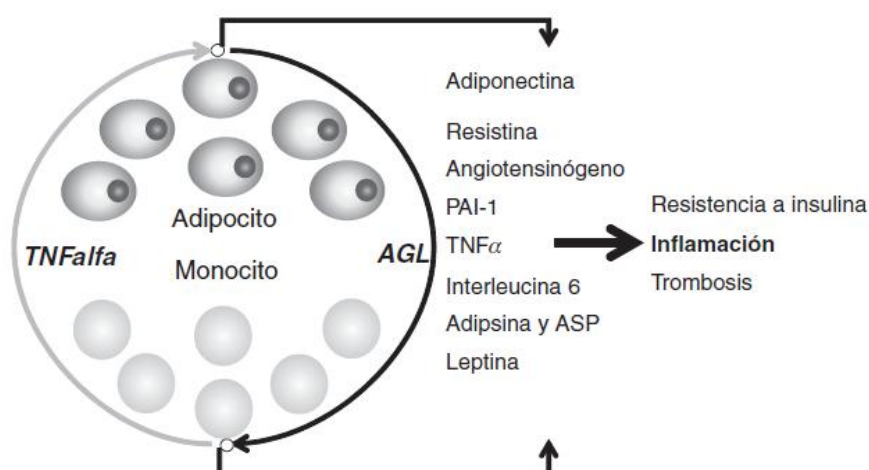


Figura 2: Disfunción adipocitaria en el SM ⁽¹⁷⁾

El efecto de las citoquinas inflamatorias sobre la sensibilidad insulínica es bien conocido. El TNF- α produce una fosforilación anormal del sustrato del receptor de la insulina (IRS) que, a su vez, produce una nueva fosforilación en un sitio incorrecto del receptor de insulina (serina en lugar de tirosina) y, con esto, una alteración en su transducción ⁽²³⁾. El mecanismo por el cual las citoquinas inflamatorias alteran la fosforilación normal del receptor de insulina es mediante la activación del «*Suppressor of cytokine signalling 3*» (SOCS-3), una proteína capaz de interferir con dicha fosforilación y también de degradar al IRS ⁽²⁴⁾.

La adiponectina es una citoquina antiinflamatoria producida exclusivamente por los adipocitos. Es capaz de aumentar la sensibilidad a la insulina y de inhibir varios pasos en el proceso inflamatorio. También disminuiría la producción hepática de glucosa y la lipólisis. La disminución de adiponectina se asocia, en modelos experimentales y clínicos, con el SM y la progresión de enfermedad cardiovascular ⁽²⁵⁾.

Toda esta inflamación crónica subclínica se expresa con el aumento en el plasma de los pacientes de ciertos marcadores inflamatorios, como la PCR, que pueden traer consecuencias negativas como disminuir la angiogénesis, favorecer la apoptosis de células endoteliales, disminuir la supervivencia y diferenciación de células endoteliales progenitoras e incrementar la expresión endotelial de moléculas de adhesión ⁽³⁾.

c) Efectos globales de la insulina:

La insulina posee efectos vasodilatadores, antitrombóticos, antiinflamatorios, antioxidantes y natriuréticos, que se verían alterados en caso de RI ⁽¹⁴⁾. Así, se transforma en un estado capaz de determinar un mayor riesgo de eventos cardiovasculares por sí mismo, y no sólo asociado a los FRCV independientes. Las consecuencias sistémicas de la RI determinan un aumento de las especies reactivas de oxígeno y una disminución de la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial. Esto se acompaña de aumentos a nivel local y sistémico de endotelina y angiotensina, potentes moléculas vasoconstrictoras e inflamatorias, que también están involucradas en la generación de estrés oxidativo ⁽²⁶⁾. Además, ese aumento provocaría la activación del sistema renina-angiotensina y la mayor absorción renal de sodio y agua, desembocando todo ello en hipertensión arterial. La propia activación del sistema renina-angiotensina produce disfunción endotelial con crecimiento vascular, disfunción plaquetaria y activación inmunológica e inflamatoria ⁽²¹⁾.

Por otra parte, se ha demostrado que el PAI-1 se correlaciona positivamente con la TA sistólica y diastólica, y el tejido adiposo visceral es, como se ha dicho más arriba, significativamente más productor de PAI-1 que el subcutáneo, lo que ayudaría al estado de HTA ⁽²⁷⁾.

d) Factores genéticos:

Se han descrito varios polimorfismos en genes que se asocian a una mayor adiposidad, como los de los genes de la proteína desacoplante de la termogénesis (UCP1), del receptor β 3-adrenérgico, del receptor β 2-adrenérgico, el gen de la leptina, el de la proteína adiponectina, el del TNF α y el del neuropéptido y ⁽²⁸⁾.

Otros genes implicados serían los relacionados con la sensibilidad a la insulina (como el gen de los receptores nucleares tipo PPAR γ), el gen de la glucoproteína de membrana PC-1, el gen de la calpaína 10 (relacionado con susceptibilidad a DM) y otros relacionados con el metabolismo lipídico (genes de la lipoproteinlipasa, de la lipasa hepática, de la proteína transferidora de ésteres de colesterol y de la proteína de la unión de elementos reguladores de esteroides 1C) ⁽²⁹⁻³⁰⁾. Los PPAR (receptor del proliferador peroximal activado) son receptores intracelulares capaces de modular el funcionamiento de los órganos metabólicamente activos. Existen tres tipos de PPAR (α , β y γ). Los PPAR γ son esenciales para la diferenciación y la proliferación normal de los adipocitos y para el almacenamiento de los ácidos grasos en ellos. Son capaces de aumentar la síntesis de adiponectina y de evitar la salida de AGL a la circulación ⁽³⁰⁾. No está clara la regulación endógena de los PPAR γ , pero su modulación mediante agonistas puede determinar una disminución de la RI y, con esto, una mejoría en el SM ⁽⁶⁾.

Además, existen enfermedades monogénicas del tejido adiposo causantes de SM, como la lipodistrofia por mutaciones en el gen de la laminina A/C, AGP-TA y seipina ⁽³¹⁾.

Los factores genéticos explicarían la RI en individuos no obesos, poblaciones asiáticas y parientes directos de personas diabéticas ⁽⁶⁾. El polimorfismo de la «*Fatty Acid Binding Protein 2*» (FABP2) es uno de los genes candidatos que han sido asociados con RI y obesidad ⁽³²⁾. Esta proteína participa en el transporte de ácidos grasos de cadena larga a nivel intestinal. Los portadores de un alelo específico (Thr54) en FABP2 tienen el doble de afinidad por ácidos grasos de cadena larga que aquellos con la forma nativa, lo cual podría llevar a un aumento de los AGL en la circulación con la consecuente lipotoxicidad ⁽⁶⁾.

e) Factores ambientales:

Las dietas hipercalóricas, ricas en ácidos grasos saturados y carbohidratos, y el estilo de vida sedentario, llevan a un desbalance entre la energía aportada y la «quemada», y producen obesidad, adiposidad y desarrollo de RI y SM ⁽³⁾.

Los alimentos se han involucrado en el estado proinflamatorio asociado a la obesidad. Aljada ⁽³³⁾ mostró que la ingesta de un menú de comida rápida era capaz de producir un estado proinflamatorio a través de la activación del factor nuclear kappa B (FN-κB). Esto mismo se ha repetido al realizar una infusión intravenosa de triglicéridos en sujetos sanos ⁽²²⁾. Desde este punto de vista, parece razonable plantear que una disminución en la ingesta calórica podría disminuir el estado proinflamatorio y de estrés oxidativo ⁽³⁴⁾.

Fármacos como los corticoides, antidepresivos, antipsicóticos o antihistamínicos pueden generar ganancia de peso y, en algunos casos, favorecer la intolerancia a la glucosa, predisponiendo al enfermo a padecer SM ⁽³⁵⁾. Los inhibidores de las proteasas utilizados en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana usualmente generan un SM secundario a la lipodistrofia y RI ⁽³⁶⁾.

La infección también puede favorecer el desarrollo de SM y aterosclerosis, al menos teóricamente, por diferentes mecanismos: reactividad cruzada, incremento de citocinas inflamatorias y protrombóticas, disfunción endotelial, disminución de la capacidad antiinflamatoria de las HDL e incremento del tráfico de macrófagos dentro de la pared arterial ⁽³⁷⁾.

Por tanto, como se puede comprobar, en la etiopatogenia del SM intervienen distintos factores (figura 3), algunos de ellos ajenos a la RI, que justifican nuevas intervenciones terapéuticas. En consecuencia, la idea inicial de que síndrome metabólico es sinónimo de resistencia a la insulina se encuentra actualmente abandonada, aun cuando la insulinoresistencia es uno de los elementos patogénicos más frecuentemente presentes. Pero más allá de ser una única alteración, el síndrome metabólico, como su propio nombre indica, es un síndrome clínico que puede ser común a distintas situaciones clínicas: insulinoresistencia, diabetes mellitus tipo 2, obesidad visceral, hipertensión arterial, etc.

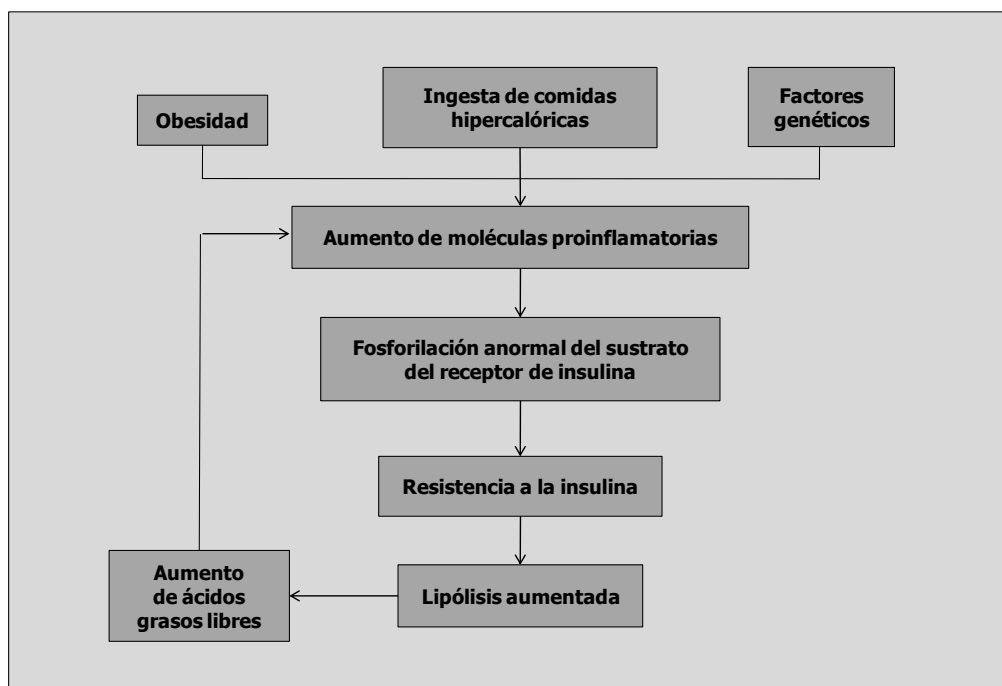


Figura 3: Hipótesis etiopatogénica del SM⁽⁶⁾

2.1.4- Síndrome metabólico y Diabetes Mellitus (DM):

Existen discrepancias acerca de la extrema dependencia o independencia del SM y la DM motivadas básicamente por la heterogeneidad de los criterios diagnósticos de SM ya que, como se ha comprobado anteriormente, unos excluyen a la DM como requisito para el diagnóstico mientras otros sólo requieren de la existencia de glicemia de ayuno alterada, sin especificar un valor superior, con la consiguiente inclusión de pacientes diabéticos ⁽⁶⁾.

En pacientes que cumplen los criterios de SM pero que no tienen DM, el riesgo de desarrollar esta enfermedad aumenta alrededor de 6 veces ⁽³⁸⁾. En el estudio de Framingham aproximadamente el 50 % de los casos aparecieron entre los sujetos con SM al inicio del seguimiento ⁽³⁾. Además, el riesgo de DM en sujetos con SM parece independiente de la historia familiar de DM, lo que sugiere que los factores ambientales asociados al SM también son los responsables a largo plazo de desarrollar DM ⁽³⁹⁾. Por otra parte, se ha comprobado que la presencia de SM en individuos diabéticos también constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente, al aumentar en cinco veces los accidentes cardiovasculares ⁽⁴⁰⁾.

2.1.5- Dislipemia del síndrome metabólico:

Los trastornos cualitativos y cuantitativos de las lipoproteínas plasmáticas son constantes en el SM y, posiblemente, son uno de los principales responsables del aumento de la morbilidad asociada al mismo (figura 4). Las anomalías lipídicas y del metabolismo en el síndrome metabólico son muy variadas y afectan prácticamente a todas las familias de lipoproteínas.

<p>Aumento de remanentes de quilomicrones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento posprandial de apo B48, triglicéridos y palmitato de retinol • Actividad disminuida del receptor LDL, LRP y LPL • Aumento de la secreción intestinal de partículas apo B48 (modelos animales) <p>VLDL y apo B elevadas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Expansión del tejido adiposo visceral y disminución de adiponectina • El incremento del flujo portal de ácidos grasos al hígado estimula la secreción de apo B, lo que aumenta la secreción de ésteres de colesterol y triglicéridos • Ausencia del efecto inhibitorio de la insulina sobre la secreción hepática de apo B (VLDL1>VLDL2) • Actividad disminuida del receptor LDL y de LPL • Factores genéticos asociados a la secreción de apo B: SP, apo E, PTEC y MTP • Combinación alélica apo B SP24/CETP B1B1 <p>IDL y apo B elevadas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efecto directo de la insulinoresistencia sobre el receptor LDL, LRP y proteoglicanos (heparán sulfato) y/o efecto indirecto derivado de la competición con los remanentes de quilomicrones por los receptores hepáticos • El aclaramiento de IDL-apo B está disminuido en un 30% en la obesidad/insulinoresistencia <p>Colesterol HDL y apo A1 bajos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento del pool de triglicéridos de las VLDL en relación con la actividad disminuida de LPL • Aumento de su catabolismo (PTEC y LH) • La glucosilación no enzimática de la HDL apo A-I aumenta el catabolismo de las partículas HDL2 en la diabetes mellitus tipo 2 <p>LDL y apo B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento moderado del cLDL • Fenotipo B: LDL pequeñas y densas (subclase LDL3), más fácilmente oxidables y con mayor capacidad aterogénica • Aumento de la actividad de PTEC y LH • Modificaciones en la lisina y arginina que disminuyen su catabolismo vía receptor LDL <p><small>LDL: lipoproteínas de baja densidad; LRP: receptor de proteínas de baja densidad; LPL: lipoproteína lipasa; apo: apolipoproteína; PTEC: proteína transportadora de ésteres de colesterol; MTP: proteína transferidora de triglicéridos microsomales; LH: lipasa hepática; HDL: lipoproteínas de alta densidad.</small></p>

Figura 4: Lipoproteínas en el síndrome metabólico ⁽⁴¹⁾

El perfil característico está formado por concentraciones normales o discretamente elevadas de colesterol total (CT) pero con una distribución anómala de partículas, con aumento de remanentes de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL,

ricas en triglicéridos) o de densidad intermedia (IDL, también ricas en triglicéridos) y quilomicrones, aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas y descenso de lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL). El número total de partículas remanentes de LDL está aumentado, por lo que su proteína mayoritaria, la apolipoproteína B (apo B), se encuentra de forma casi constante aumentada, en niveles >125 mg/dl, y es un buen parámetro de diagnóstico y control de la dislipidemia del SM. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) disminuyen de número y se altera su composición, predominando también las partículas más pequeñas y densas (HDL3). Asimismo, la concentración de triglicéridos se encuentra habitualmente elevada por el aumento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) pequeñas ⁽³⁾.

a) *Colesterol HDL:*

Las HDL son un grupo heterogéneo de partículas. Se han identificado hasta ocho subpoblaciones de HDL, que difieren en tamaño, composición de apolipoproteínas y lípidos, densidad, carga y función metabólica ⁽⁴²⁾. Sus dos subclases principales son las partículas grandes ricas en lípidos (HDL2) y las más pequeñas y densas (HDL3) ⁽⁴³⁾. Debido a estas diferencias parece que el potencial antiaterogénico y la utilidad como marcadores de riesgo son distintos para las diferentes subpoblaciones. La obesidad, la DM2 y la resistencia a la insulina, componentes todos ellos del SM, se asocian a valores bajos de HDL grandes y a valores altos de HDL pequeñas comparados con sujetos control ⁽⁴⁴⁾.

El efecto protector de las HDL contra la aterosclerosis está mediado por varios mecanismos.

- Transporte reverso de colesterol (TRC):

En este proceso el exceso de colesterol en los tejidos, incluyendo los vasos sanguíneos, es removido y transportado por las HDL hacia el hígado, órgano en el que el colesterol es reutilizado o es excretado en la bilis ⁽⁴⁵⁾. Existen publicaciones que señalan a las HDL grandes (subpoblación HDL2) como las partículas con papel más importante en el TRC ⁽⁴⁶⁾ (figura 5).

El eflujo de colesterol de las células periféricas hacia las HDL es considerado el primer paso en el transporte reverso del colesterol. La reducción en el eflujo de colesterol se ha confirmado en sujetos con hipertrigliceridemia pero no en aquellos con HDL bajo como única anormalidad ⁽⁴⁸⁾, aunque existen otros estudios que se

contraponen a esta idea ⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾, por lo que sería importante en el futuro dilucidar el papel de cada una de las alteraciones lipídicas en la modificación del TRC en los pacientes con SM ⁽⁴²⁾.

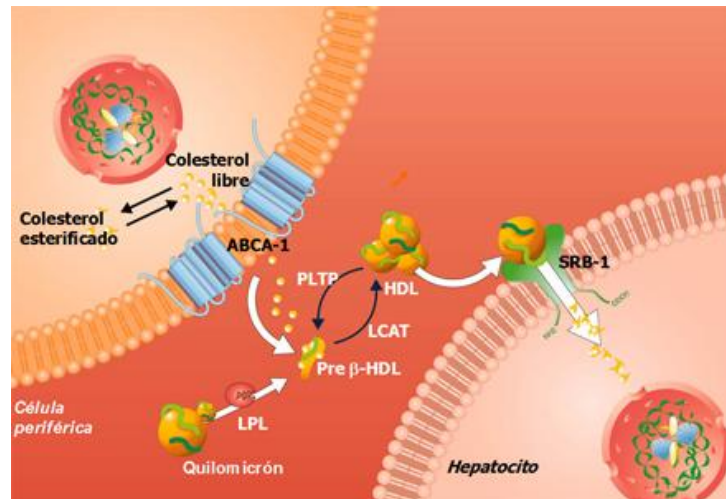


Figura 5: Esquema del transporte reverso de colesterol ⁽⁴⁷⁾

La proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), cuyo origen principal es el tejido adiposo, participa en el transporte reverso del colesterol. Esta proteína transfiere triglicéridos de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) a las HDL y LDL en intercambio por ésteres de colesterol (EC). En sujetos normolipidémicos la CETP promueve principalmente la transferencia de EC de las HDL a las LDL. Por esta vía el colesterol captado de los tejidos por las HDL es depurado a través del receptor hepático para LDL. Por el contrario, en pacientes con TG altos los EC son transferidos en proporciones mayores de las HDL a las VLDL, lo que da lugar a la reducción de HDL y a la formación de LDL pequeñas y densas. En pacientes con SM se ha encontrado aumento en la concentración de CETP ⁽⁵¹⁾.

- Actividad antioxidante:

Parte del efecto antiaterogénico se debe al alto contenido de antioxidantes en las HDL, a los efectos antioxidantes de la apo A-I y a la presencia en las HDL de varias enzimas como la paraoxonasa (PON), factor activador de plaquetas, acetilhidrolasa y la glutatión peroxidasa, las cuales evitan la oxidación de las LDL y sus efectos nocivos sobre la función endotelial ⁽⁵²⁾. Por su alto contenido en paraoxonasa, las HDL pequeñas tienen mayor actividad antioxidante que las partículas grandes ⁽⁵³⁾.

El estudio de Hansel ⁽⁵⁴⁾ demostró en 2004 que la actividad antioxidante de las HDL pequeñas y densas está disminuida en los pacientes con SM, provocando una elevación del estrés oxidativo sistémico y la resistencia a la insulina. El estudio también reveló una disminución significativa en el contenido de ésteres de colesterol y una tendencia al enriquecimiento en triglicéridos de las HDL de pacientes con el síndrome. La actividad de la enzima paraoxonasa no fue diferente entre pacientes y controles. Con base a sus hallazgos los autores concluyeron que el mayor contenido de triglicéridos en las HDL o alteraciones funcionales de la apo A-I podían ser las causas de la deficiente actividad antioxidante observada en el SM.

- Actividad antiinflamatoria:

La aterosclerosis es considerada un trastorno inflamatorio crónico de la pared vascular. Quizás no un proceso inflamatorio en el sentido clásico, sino un estado inflamatorio subclínico y atemperado. Lo cierto es que, como consecuencia de ello, el endotelio lesionado expresa varias proteínas de adhesión, como la molécula-1 de adhesión de células vasculares (VCAM-1), la molécula-1 de adhesión intercelular (ICAM-1) y la E-selectina ⁽⁵⁵⁾. Las HDL, principalmente las partículas pequeñas, inhiben la expresión de estas moléculas de adhesión inducida por citocinas ⁽⁵⁶⁾.

b) Colesterol LDL:

El incremento de partículas LDL pequeñas y densas que se observa en los pacientes con SM es una consecuencia de la hipertrigliceridemia. La llegada masiva de ácidos grasos no esterificados al hepatocito se convierte en un estímulo directo para la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), mediante la acción de la proteína microsomal transferidora de triglicéridos. Las VLDL resultantes suelen ser grandes y ricas en triglicéridos. Durante el periodo en el que permanecen en el plasma, las lipoproteínas sufren una transformación metabólica mediada por la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), intercambiando las VLDL y las LDL triglicéridos por ésteres de colesterol. En condiciones normales, la acción de la CETP produce unas LDL que ceden parte de su colesterol a cambio de triglicéridos, que se eliminarán posteriormente por la acción de lipasas diversas, como la lipoproteinlipasa (LPL) y la lipasa hepática (LH). En situaciones de aumento de triglicéridos, en cambio, resultan unas partículas LDL enriquecidas con triglicéridos y empobrecidas de forma

relativa en colesterol (y consiguientemente «ricas» en términos relativos de proteína apo-B). Estas partículas LDL, después de la pérdida del exceso de triglicéridos por la acción de las lipasas, pasan a ser partículas más pequeñas y densas, dado que contienen menor número de moléculas lipídicas en proporción con el mismo contenido proteico.

El predominio de estas LDL pequeñas y densas se ha asociado a un mayor riesgo coronario al tratarse de un fenotipo altamente aterogénico. La disposición de la molécula de apo-B100 facilita la acción de radicales libres y, por tanto, se oxidan con mayor rapidez. Además, estas partículas tienen una mayor tendencia a glucarse y aumentar su depósito en la pared vascular. También se ha observado que tienen una mayor afinidad por los glucosaminoglucanos de la matriz extracelular y quedan atrapadas durante más tiempo en la zona subendotelial, lo que aumenta su posible exposición a sustancias oxidantes.

Se ha establecido que la producción de LDL pequeñas y densas, secundaria a hipertrigliceridemia, se puede ya iniciar con trigliceridemias iguales o superiores a 150 mg/dl ⁽⁴¹⁾.

La hiperinsulinemia que coexiste generalmente con la RI es también un estímulo directo para la síntesis de VLDL. La insulina tiene una acción antilipolítica en el tejido adiposo. En la RI se aumenta la liberación de ácidos grasos libres, que llegan en gran cantidad al hígado, donde se utilizan para la síntesis de triglicéridos que, posteriormente, se incorporan a las partículas VLDL. Otro mecanismo que puede colaborar en el aumento de VLDL en el plasma de pacientes con SM es la reducción de su catabolismo como consecuencia de la disminución de la actividad de LPL, que está regulada por la insulina ⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾. Todo ello determina un aumento de la lipemia posprandial ⁽⁶¹⁻⁶²⁾. La RI y la hiperinsulinemia estimulan, además, la síntesis hepática de apo-B100 ⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾.

Por otra parte, la RI o la hiperinsulinemia estimulan la síntesis de colesterol y disminuyen su tasa de absorción intestinal en sujetos normoglucémicos. El aumento de la síntesis se debe a un estímulo de la insulina sobre los receptores X del hígado (LXR), lo que, a su vez, podría determinar el incremento de la expresión de los genes intestinales ABCG5 y ABCG8, que explicaría la disminución de su absorción ⁽⁶³⁾.

c) Triglicéridos:

Los efectos de los triglicéridos sobre la pared arterial parecen depender de la partícula lipoproteica que los contiene. En los pacientes con SM se produce una acumulación posprandial de remanentes de quilomicrones y, especialmente, de VLDL o IDL, por lo que el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta ⁽⁴¹⁾. También se asocian a un cierto estado de hipercoagulabilidad ⁽⁶⁴⁾. En general, la hipertrigliceridemia aislada es poco frecuente en el SM y, frecuentemente, se constituye junto a otras alteraciones lipídicas ya reseñadas como una «tríada aterogénica». En otros casos, cuando la hipertrigliceridemia se asocia a un HDL bajo y al fenotipo de LDL pequeñas y densas, dicha dislipemia se conoce como «dislipemia aterogénica».

d) Tríada aterogénica:

Se trata de una situación propia del SM que puede definirse por un aumento plasmático de triglicéridos (>150 mg/dL), un aumento de apo-B100 (>120-125 mg/dL) y una disminución de colesterol HDL (<40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres). Ante esta situación el clínico debe interpretar que el paciente presenta una alteración global de su situación metabólica, a pesar de no tener, en ocasiones, un incremento cuantitativo de LDL. Las partículas LDL serán pequeñas y densas, más tóxicas y oxidables y, además, las partículas HDL serán incapaces de oponerse al desarrollo de la lesión vascular ⁽⁴¹⁾.

Desde el punto de vista clínico, por tanto, el colesterol HDL y la concentración de apo-B y de TG son los parámetros mejor relacionados con la dislipemia del SM, pero sólo la medición de los dos últimos se recomienda en la práctica clínica en el momento actual ⁽³⁾. Por otra parte, los pacientes con SM representan un grupo de alto riesgo que se beneficiaría particularmente del tratamiento para aumentar el colesterol HDL ⁽⁴²⁾.

2.1.6- Síndrome metabólico como factor de riesgo cardiovascular:

Existen distintos estudios que señalan el síndrome metabólico como un factor de riesgo cardiovascular. De forma sinóptica, aquellos que han aportado más luz al respecto han sido los siguientes:

- El estudio DECODE, en pacientes con SM no diabéticos, mostró riesgos ajustados mayores de enfermedad cardiovascular (OR 2'26 para hombres y 2'78 para mujeres) y de muerte (OR 1'44 para hombres y 1'38 para mujeres) ⁽⁶⁵⁾.

- Un estudio prospectivo en Finlandia siguió durante 11 años a 1.209 varones de entre 42 y 60 años, libres de enfermedad cardiovascular, cáncer o DM. Se estudió la mortalidad coronaria, cardiovascular y total en función de la presencia o no del SM al inicio del seguimiento. Los sujetos con SM tuvieron aproximadamente 4 veces más mortalidad coronaria, 2'5 veces más mortalidad cardiovascular y 2 veces más mortalidad total que los sujetos sin SM al inicio, a pesar de ajustar por edad, consumo de tabaco, concentración de LDL e historia familiar de enfermedad coronaria ⁽⁶⁶⁾.

- En el estudio INTERHEART, distintos componentes del SM, como dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, DM y obesidad abdominal fueron reconocidos como factores de riesgo cardiovascular (FRCV) independientes a nivel poblacional, y su asociación determinó un riesgo mucho mayor ⁽⁶⁷⁾.

- En un metaanálisis, con 172.573 pacientes, se concluyó que hay un riesgo cardiovascular y de muerte significativamente mayor en personas con SM y que éste no es solamente explicable por sus componentes por separado ⁽⁶⁸⁾.

- En el estudio NHANES III se analizó la prevalencia de enfermedad coronaria, ajustada por edad, en función de la presencia de SM y/o DM, en mayores de 50 años. Como se observa en la figura 6, la prevalencia fue más alta entre los sujetos con DM y SM simultáneamente (19,2 %), seguida por los sujetos con SM pero sin DM (13,9 %) y muy superior a la prevalencia observada entre los diabéticos sin SM (7,5 %) o en la población sin DM ni SM (8,7 %) ⁽⁷⁾.

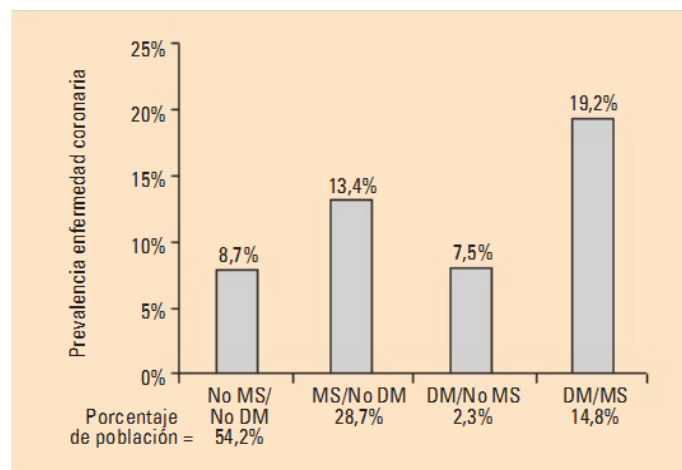


Figura 6: Prevalencia ajustada por edad de enfermedad coronaria en mayores de 50 años⁽³⁾

- En el estudio Framingham el SM por sí solo fue capaz de predecir aproximadamente el 25 % de los accidentes cardiovasculares. En ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular, el riesgo de enfermedad coronaria se situó entre el 10 %-20 % a los 10 años para los varones, y fue inferior al 10 % en mujeres⁽³¹⁾. Hay que señalar, sin embargo, que el diagnóstico de SM no supuso una ventaja adicional en la predicción coronaria cuando se comparó con los factores de riesgo clásicos⁽³⁾ y, por este motivo, el ATP-III no incluyó el SM en la fórmula para realizar el cálculo del riesgo cardiovascular global individual mediante el empleo de tablas de riesgo⁽⁴⁾.

Por otro lado, la Asociación Americana de Diabetes reconoce que algunos FRCV tienden a asociarse, pero plantea la falta de evidencia respecto a si en el SM el riesgo se produce únicamente por la suma de esos factores de forma independiente⁽⁶⁹⁾. Gerald Reaven, por su parte, ha planteado dudas acerca de la utilidad y la capacidad predictiva del diagnóstico de SM; considera la medida de la circunferencia abdominal inadecuada para evaluar grasa visceral y cuestiona la utilidad de hacer el diagnóstico de SM, ya que podría no tener implicancias terapéuticas⁽⁷⁰⁻⁷²⁾.

Independientemente de la utilidad del diagnóstico del SM, un enfoque global del paciente, orientado a intervenciones sistémicas que logren identificar y reducir en conjunto los factores de riesgo cardiovascular presentes en los enfermos con síndrome metabólico, representa un acercamiento racional y necesario para alcanzar el objetivo de una prevención cardiovascular adecuada⁽⁶⁾.

2.2- ÍNDICES ATEROGÉNICOS:

El riesgo cardiovascular puede predecirse mediante las concentraciones de las lipoproteínas ya que, como se ha demostrado de forma concluyente en numerosas ocasiones, las alteraciones del metabolismo lipoproteico son el principal factor de la aterosclerosis y representan alrededor del 50 % del riesgo atribuible para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular ⁽⁶⁷⁾ (figura 7).

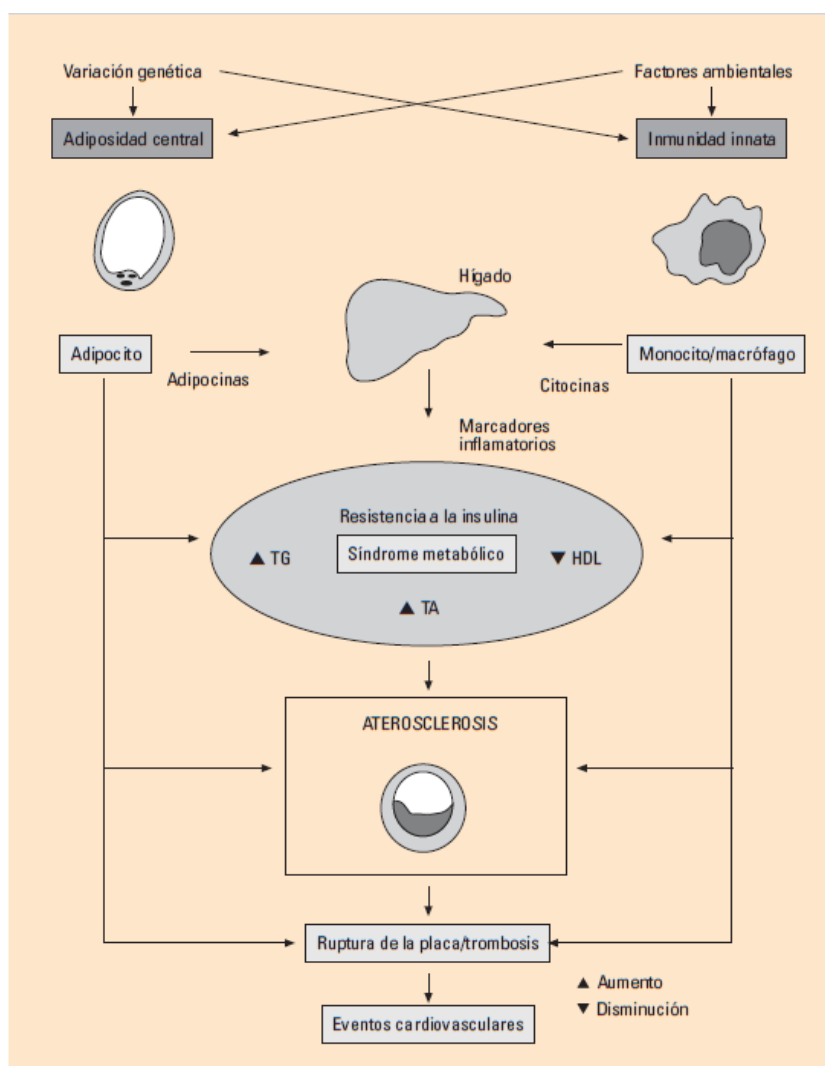


Figura 7: Fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica cardiovascular en el SM⁽³⁾

El empleo de las concentraciones aisladas de las distintas fracciones lipídicas (colesterol total y triglicéridos), las distintas lipoproteínas (VLDL, LDL y HDL, principalmente) o las distintas apoproteínas (apo-B, apo-AI, apo-AII y apo-C,

principalmente) aporta una información «cuantitativa» particularmente importante, pero no aporta información acerca del balance entre lipoproteínas aterogénicas y antiaterogénicas. Por tanto, parece razonable que la evaluación del riesgo coronario basado exclusivamente en la concentración de lipoproteínas (colesterol unido a LDL y/o HDL) no es óptima, especialmente en los individuos de riesgo intermedio ⁽⁷³⁾. Con el propósito de simplificar la valoración del riesgo derivada de las concentraciones de las distintas fracciones lipídicas y ponderarlas en una única cifra, mejorando así la capacidad predictiva, se han propuesto varios «cocientes o índices lipoproteicos» ⁽⁷⁴⁾. Estos cocientes están formados, generalmente, por un numerador que contiene una variable lipídica con asociación positiva con el riesgo cardiovascular (por ejemplo colesterol total o LDL) y un denominador que tiene una asociación negativa con el mismo (por ejemplo HDL). Por tanto, cuanto mayor sea el valor de estos cocientes mayor será el riesgo. Tal aumento podría deberse, en la práctica, a un incremento de las variables aterogénicas contenidas en el numerador, a un descenso de la variable antiaterogénica del denominador o a ambos ⁽⁷⁵⁾.

Como se desprende de lo anterior, el empleo de índices aterogénicos es una forma sencilla de valorar las concentraciones de las distintas apo-lipo-proteínas o fracciones lipídicas, ponderando la relación entre ellas y, en consecuencia, valorando lo que puede ser «un riesgo vascular final» derivado del perfil lipídico global.

Hay dos aspectos específicos que deben ser considerados al emplear los índices aterogénicos. Por una parte, el debate existente acerca de si es mejor emplear ciertos puntos de corte para cada uno de los índices aterogénicos o es mejor el empleo de quintiles; los primeros podrían proporcionar información clínica relevante en relación a la comparación de índices, pero podría ser más lógico utilizar quintiles a nivel de cohortes o de poblaciones ⁽⁷⁶⁻⁷⁷⁾. Por otra parte, la disparidad que supone considerar los índices como marcadores biológicos adecuados para valorar de forma sencilla el riesgo individual y la ausencia total de los mismos en los instrumentos estandarizados para calcular dicho riesgo (tablas de riesgo). En este sentido, también es necesario resaltar que, a pesar de su potencial importancia en la evaluación del riesgo cardiovascular y en la intervención sobre el mismo, la mayoría de guías terapéuticas sobre dislipemia no los consideran aún en sus recomendaciones ⁽⁷⁴⁾, o los consideran con un nivel de recomendación IIc, C.

2.2.1- Principales índices aterogénicos estudiados:

a) *Cociente colesterol total/HDL (CT/CHDL) (índice de Castelli):*

Aunque no en todas las publicaciones de los grandes estudios observacionales o de intervención se utilizan cocientes lipoproteicos en los cálculos, los datos de los estudios de Framingham ⁽⁷⁸⁾, LRCP ⁽⁷⁹⁾ y PROCAM ⁽⁸⁰⁾ confirman que el cociente CT/HDL es un predictor del riesgo coronario más potente que el CT, LDL y HDL utilizados de forma independiente. De hecho, se ha incluido en la ecuación de Framingham para mejorar la predicción del riesgo ⁽⁸¹⁾.

En los estudios WOSCOPS ⁽⁸²⁾, AFCAPS/TexCAPS ⁽⁸³⁾ y 4S ⁽⁸⁴⁾ el valor predictivo del desarrollo de episodios coronarios del índice CT/HDL en los grupos placebo fue superior al de otros parámetros lipídicos.

Kinosian también analizó la capacidad del cociente CT/HDL para predecir el riesgo coronario, y la comparó con la de otras variables del metabolismo lipídico. Los resultados sugieren que el cociente CT/HDL añade poder predictivo del riesgo a los valores de colesterol total y LDL, lo que no hizo, en cambio, ninguna otra variable del perfil lipídico. El riesgo aumenta considerablemente a partir del cociente 7 en mujeres y 9 en varones. No se obtuvieron datos concluyentes en relación a la superioridad del cociente CT/HDL y del cociente LDL/HDL, o viceversa. Solo en las mujeres se observó un superior poder predictivo del primero, lo cual puede explicarse porque este cociente incluye en el numerador las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL e IDL), y los triglicéridos tienen un mayor poder predictivo del riesgo coronario en mujeres que en varones ⁽⁸⁵⁾. Como ejemplo del poder predictivo del cociente CT/HDL en varones, es representativo un subanálisis de la cohorte de 14.916 varones del *Physicians Health Study* ⁽⁸⁶⁾, en el que se compararon distintas variables lipídicas basales (CT, HDL y apolipoproteínas A-I, A-II y B) entre 246 casos de infarto de miocardio y 246 controles a los 5 años del seguimiento. El cociente CT/HDL fue el que mejor definió el riesgo. Además, tras ajustar en función a otros factores, se observó que cada incremento de una unidad de este cociente se asociaba a un aumento del 53 % del riesgo de infarto de miocardio. Otro estudio, esta vez en mujeres, es el *Women's Health Study*, que analizó una cohorte de 28.263 mujeres posmenopáusicas, seguidas durante 3 años; entre todas las variables las únicas que fueron predictoras independientes del riesgo de sufrir un episodio de enfermedad CV fueron la PCR y el cociente CT/HDL ⁽⁸⁷⁾.

El aumento de CT/HDL supone también un mayor riesgo cardiovascular porque, frecuentemente, se asocia a hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, todos ellos componentes de SM ⁽⁸⁸⁾.

También se ha constatado que los valores altos de los cocientes se asocian a inflamación e inestabilidad de las placas de ateroma. En un estudio de autopsias, los pacientes que fallecieron de forma súbita debido a la rotura de una placa de ateroma y trombosis coronaria aguda tenían un cociente CT/HDL significativamente mayor que los pacientes que fallecían debido a una trombosis coronaria sin rotura de placa o por una estenosis coronaria severa sin trombosis ⁽⁸⁹⁾.

Por último, se ha observado, además, que el cociente CT/HDL es un buen predictor del grosor íntima-media de la arteria carótida, con un poder superior al de las variables aisladas y similar al del colesterol no HDL y al del cociente Apo-B/Apo-AI ⁽⁷³⁾.

Globalizando las cifras, los propios investigadores del estudio de Framingham concluyeron que, en prevención primaria, el riesgo promedio aumenta a partir de un cociente CT/HDL >5 en los varones y >4'5 en las mujeres (tabla 2) ⁽⁹⁰⁾. Además, este parámetro es muy importante cuando el perfil lipídico se halla dentro de los límites deseables. Por ejemplo, para un CT de 231 mg/dl y un HDL de 42 mg/dl corresponde una relación CT/HDL de 5'5, lo que indica un riesgo aterogénico moderado; en cambio, con el mismo nivel de CT, si el HDL fuera de 60 mg/dl, el índice sería de 3'8 ⁽⁷³⁾. Debido a que el cociente CT/HDL se considera un índice más sensible y específico del riesgo cardiovascular que el CT, el grupo de trabajo canadiense lo ha escogido como un objetivo secundario de tratamiento ⁽⁹¹⁾. En un estudio retrospectivo con un seguimiento de 20 años a 1.439 varones y 2.812 mujeres con enfermedad cardiovascular ⁽⁹²⁾, los autores concluyeron que los varones con LDL elevado no tienen que ser tratados agresivamente si el índice CT/HDL es bajo, y que las elevaciones modestas de LDL deben tratarse de forma más agresiva si el índice CT/HDL es alto.

Estos datos indican que el índice CT/HDL es un magnífico predictor de riesgo cardiovascular y un buen parámetro para decidir en cada situación la intensidad y necesidad de intervención terapéutica ⁽⁷³⁾.

b) *Cociente cLDL/cHDL:*

Se trata de un cociente muy similar al anterior, ya que dos tercios del colesterol total que circula en el plasma se encuentran en las LDL. Sin embargo, cuando no se

dispone de una medida fiable del LDL, en los casos de trigliceridemia >300 mg/dl (situación en la que la fórmula de Friedewald para la estimación del LDL no es válida), es preferible utilizar el cociente CT/HDL a LDL/HDL ⁽⁷⁴⁾. Además, en los individuos con concentraciones elevadas de TG hay un enriquecimiento en colesterol de la fracción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), por lo que el cociente LDL/HDL puede infraestimar la magnitud de la alteración lipoproteica en estos pacientes ⁽⁷³⁾.

En el estudio Helsinki ⁽⁹³⁾ el cociente LDL/HDL fue un predictor potente del riesgo cardiovascular, sobre todo en los individuos con triglicéridos altos. El mayor riesgo se observó en individuos con un cociente LDL/HDL >5 y unos TG >200 mg/dl, que constituían alrededor del 10 % de la población estudiada; precisamente, fue ese grupo el que más se benefició del tratamiento con gemfibrozilo, con una reducción de la incidencia de episodios coronarios del 71 %, más del doble de la del grupo global de tratamiento activo. También se constató, en el estudio PROCAM ⁽⁸⁰⁾ y en el *Physicians Health Study* ⁽⁸⁶⁾, este efecto sinérgico predictor entre el aumento del cociente y la hipertrigliceridemia.

Por otra parte, se ha observado que existe una clara relación entre los valores del cociente LDL/HDL y la función endotelial de las arterias periféricas. En un estudio de 241 individuos sanos, de ambos sexos y con edades de 15 a 69 años, en el que se analizó la relación entre los factores de riesgo y la función vasomotora arterial, el cociente LDL/HDL fue la variable que se correlacionó de forma más intensa con la vasodilatación mediada por el flujo (dependiente del endotelio) y por la administración de nitritos (dependiente del músculo liso) ⁽⁸⁸⁾. Actualmente se considera la disfunción del endotelio arterial como un factor principal en el origen de la arteriosclerosis y en la patogenia de los síndromes coronarios agudos ⁽⁹⁴⁾.

Al igual que se han señalado puntos de corte para el cociente CT/HDL, como se puede observar en la tabla 2, los investigadores del estudio de Framingham concluyeron que el riesgo promedio aumenta en prevención primaria a partir de un cociente LDL/HDL >3.5 en varones y >3 en mujeres ⁽⁹⁰⁾. En prevención secundaria, el poder predictivo de los cocientes respecto al beneficio de la intervención es generalizable a países con menor prevalencia de enfermedad coronaria, como España. En una cohorte de 882 pacientes coronarios incluidos en el Programa de Prevención Secundaria del Hospital de Bellvitge, que fueron seguidos durante un período medio de 34 meses, los que alcanzaron el objetivo terapéutico fijado para el cociente LDL/HDL o lo disminuyeron ≥ 15 % vieron reducido su riesgo de hospitalización por enfermedad

cardiovascular y muerte a menos de la mitad, en comparación con los que no lograron dicho objetivo ⁽⁷⁴⁾.

Cocientes	Prevención primaria				Prevención secundaria			
	Cifra de riesgo		Objetivo		Cifra de riesgo		Objetivo	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
CT/HDL	>5	>4'5	<4'5	<4	>4	>3'5	<3'5	<3
LDL/HDL	>3'5	>3	<3	<2'5	>3	>2'5	<2'5	<2
ApoB/ApoAI	>1	>0'9	<0'9	<0'8	>0'8	>0'7	<0'7	<0'6

Tabla 2: Categorías de riesgo y puntos de corte diana para los cocientes CT/HDL, LDL/HDL y Apo B/Apo A-I, estratificados por sexos ⁽⁷³⁾

c) *Cociente apolipoproteína B/apolipoproteína A-I (Apo B/Apo A-I):*

La apolipoproteína B constituye la mayor parte del contenido proteico de las LDL, IDL y VLDL, y la Apo A-I es la principal apolipoproteína de las HDL (de hecho se considera un parámetro más fiel que el colesterol para la medida de las HDL, al no estar sujeta a variaciones). Por tanto, el cociente Apo B/Apo A-I es también capaz de predecir el riesgo aterogénico y, así, existen distintos estudios que demuestran que es incluso superior al cociente CT/HDL ⁽⁷³⁾.

Este cociente refleja el equilibrio entre el transporte de colesterol a los tejidos periféricos, con la consiguiente internalización arterial del colesterol, y el transporte reverso de colesterol hacia el hígado ⁽⁹⁵⁾ (figura 8). Cuanto mayor sea el índice, mayor cantidad de colesterol de las lipoproteínas aterogénicas circulará por el compartimento plasmático y será susceptible de inducir disfunción endotelial y de desencadenar o acelerar el proceso de la aterogenia. Por el contrario, cuanto menor sea, menor será la agresión vascular del colesterol plasmático y mayor y más eficaz el transporte reverso de colesterol, por lo que menor será también el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Se han escogido como cifras de riesgo en prevención primaria un cociente Apo B/Apo A-I >1 en varones y >0'9 en mujeres (tabla 2) ⁽⁷³⁾.

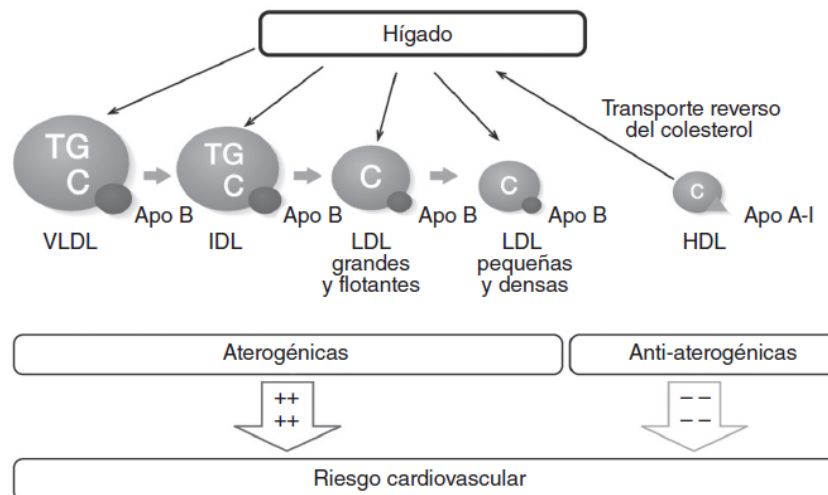


Figura 8: Lipoproteínas aterogénicas y antiaterogénicas⁽⁷³⁾

d) *Cociente triglicéridos/cHDL (TG/HDL):*

Un estudio realizado en España con los datos obtenidos de revisiones anuales de trabajadores ⁽⁹⁶⁾ probó que el cociente TG/HDL tenía valor predictivo para el primer evento coronario (infarto de miocardio, angina inestable o isquemia miocárdica subclínica detectada por anomalías electrocardiográficas) en todas las categorías de IMC, especialmente en sujetos sin obesidad o sobrepeso. Mediante un análisis multivariante, ajustado al hábito tabáquico, se demostró que el índice TG/HDL aumentaba hasta un 50 % el riesgo del evento, mientras que el colesterol LDL proporcionaba un incremento menor o no se encontraban diferencias estadísticamente significativas con HTA o SM.

Valores elevados del cociente se han relacionado también con mayor número de accidentes cardiovasculares en pacientes con cifras de LDL bajos o que disminuyeron por un tratamiento activo, pero sin haber conseguido cambios en los niveles de TG/HDL ⁽⁹⁷⁾.

Asimismo, el cociente TG/HDL ha sido relacionado con otros factores de riesgo cardiovasculares:

- Fue el mejor marcador de RI, junto a la concentración plasmática de TG y de insulina, en un estudio realizado con sujetos con sobrepeso pero sin DM ni HTA. El punto de corte se situó en 1'8 ⁽⁹⁸⁾. Otro estudio realizado con 3.014 pacientes (media de edad 54 años y un 55 % de mujeres), en cambio, concluyó que el cociente TG/HDL era un marcador imperfecto para diagnosticar RI y su asociación con el RCV ⁽⁹⁹⁾.

- El aumento del cociente TG/HDL se relacionó con la elevación de partículas LDL pequeñas y densas, las cuales se relacionan con el inicio y la progresión de la aterosclerosis ⁽¹⁰⁰⁾.

- Un análisis realizado con 18.778 trabajadores (77'6 % hombres, con una media de edad de $44'2 \pm 10'7$ años) demostró que el cociente TG/HDL era una buena herramienta para el diagnóstico de SM ⁽¹⁰¹⁾, según los criterios del ATP-III. Se obtuvo una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 78 % para valores de TG/HDL $>2'75$ en hombres y $>1'65$ en mujeres. Otro estudio iraní, con 1.824 sujetos (todos hombres ≥ 40 años sin factores de riesgo cardiovascular) seguidos durante 6'5 años, demostró una prevalencia de SM del 63.6 % con cifras de TG/HDL $\geq 6'9$ y del 3 % con TG/HDL $<2'8$ y concluyó que debería ser considerado como un factor predictor de riesgo cardiovascular ⁽¹⁰²⁾.

e) *Cociente colesterol no HDL/cHDL:*

El colesterol no HDL (colesterol total – cHDL) es una medida del colesterol de las LDL, VLDL e IDL. Por ello, aunque son escasos los estudios en los que se ha evaluado este cociente en la predicción de la enfermedad cardiovascular, es lógico que los resultados sean similares a los de los cocientes CT/HDL o LDL/HDL ⁽¹⁰³⁾.

Un aspecto muy importante a tener en consideración es que este índice es empleado como un objetivo terapéutico secundario en individuos con triglicéridos elevados, y se ha indicado que podría ser un marcador vicario de la concentración sérica de Apo B ⁽¹⁰⁴⁾. Ello es debido a que en estos pacientes con hipertrigliceridemia, el cLDL no es un buen indicador de las partículas aterogénicas ricas en Apo B porque las VLDL (que se encuentran aumentadas en estas circunstancias) también son portadoras de Apo B; por tanto, no es posible considerar como objetivo terapéutico el cLDL aislado.

f) *Índices posibles marcadores de LDL pequeñas y densas: cocientes CT/TG, LDL/TG y LDL/Apo B:*

Un estudio realizado en Japón ⁽¹⁰⁵⁾ con 99 sujetos hiperlipidémicos y normolipidémicos, 34 hombres y 65 mujeres, de $59'4 \pm 11'9$ años, estableció que los cocientes CT/TG, LDL/TG y LDL/Apo B eran buenos marcadores de la presencia de LDL

pequeñas y densas y, por tanto, de riesgo cardiovascular, al compararlos con un indicador ya conocido de las mismas como es el índice de migración de LDL ⁽¹⁰⁶⁾.

Se ha indicado que una relación LDL/Apo B menor de 1'3 indicaría la presencia de un número mayor de partículas de LDL con un contenido menor en colesterol, compatibles con LDL pequeñas y densas ⁽¹⁰⁷⁾. Sin embargo, otro estudio que compara la determinación del tamaño de las partículas de LDL por gradiente en gel de poliacrilamida con el índice, en individuos sanos e hiperlipémicos, no ha hallado una buena correlación y no recomienda su uso ⁽¹⁰⁸⁾.

g) *Transformación logarítmica del cociente entre la concentración molar de TG y de HDL:*

También llamado «índice aterogénico del plasma», muestra correlación positiva con la tasa de esterificación de las HDL y una correlación inversa con el tamaño de las LDL ⁽¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁾. Como ya se ha explicado anteriormente, la hipoalfalipoproteinemia y la hipertrigliceridemia producen un aumento del porcentaje de partículas HDL pequeñas y de LDL pequeñas y densas. El uso simultáneo de los TG y del HDL en este cociente, por tanto, refleja las interacciones complejas del metabolismo lipoproteico en su globalidad, y puede ser útil para la predicción de la aterogenicidad del plasma ⁽⁷³⁾.

Se ha propuesto un índice ($\log [TG/HDL]$) $>0'5$ como punto de corte indicativo de riesgo aterogénico ⁽¹⁰⁹⁾.

2.2.2- Utilización de los índices aterogénicos para monitorizar el tratamiento hipolipemiante:

Se ha comprobado que las cuatro clases principales de fármacos hipolipemiantes (resinas de intercambio aniónico, estatinas, ácido nicotínico y fibratos) tienen efectos sobre el metabolismo lipídico y sobre los cocientes lipoproteicos. Ello ha permitido emplear los índices aterogénicos para monitorizar la respuesta al tratamiento hipolipemiante.

Se trata de una forma sencilla y clara de ofrecer un resultado terapéutico valorado mediante el balance de las lipoproteínas. Algunos de los resultados en este sentido se exponen a continuación:

- Las *resinas de intercambio aniónico*, como la colestiramina y el colestipol, fármacos principalmente hipocolesterolemiantes, a dosis de 8-20 g/día, reducen el LDL un 15-30 %, aumentan discretamente el HDL y no modifican, o aumentan ligeramente, la concentración de TG ⁽⁷⁴⁾. El efecto de las resinas sobre los cocientes no es llamativo, pero es valorable. En un estudio comparativo con gemfibrozilo realizado en pacientes hipercolesterolémicos ⁽¹¹¹⁾, el filicol (un análogo microporoso de la colestiramina), a dosis de 9 g/día, redujo el LDL un 20 %, aumentó el HDL un 5 % y redujo el cociente LDL/HDL un 21 %. Los cambios del cociente CT/HDL en el grupo tratado con colestiramina del estudio LRC-CPPT ⁽⁷⁹⁾ fueron predictores del beneficio clínico, al igual que en dos estudios angiográficos utilizando colestiramina como hipolipemiente ⁽¹¹²⁻¹¹³⁾.

- Los *fibratos*, que disminuyen triglicéridos y aumentan cHDL, aceleran el catabolismo intravascular de las lipoproteínas ricas en TG, disminuyéndolos hasta un 50 %, y aumentan recíprocamente el HDL hasta un 15 %; el LDL puede disminuir hasta un 20 %, no verse afectado o aumentar si la trigliceridemia basal era muy alta, pero la respuesta es muy variable ⁽⁷⁴⁾. Debido a esta variabilidad, el efecto sobre los cocientes es escaso en algunos individuos y puede ser notable en otros. En el estudio citado anteriormente ⁽¹¹¹⁾, el gemfibrozilo redujo el LDL un 18 % y los TG un 35 %, con un aumento del HDL del 16 %, por lo que el cociente LDL/HDL disminuyó un 29 %. La magnitud de la reducción de los cocientes con los fibratos depende de su eficacia para reducir el LDL (escasa en las situaciones de hipertrigliceridemia) y los TG (muy buena cuando están elevados); cuanto mayor sea la reducción de TG, más aumentará el HDL ⁽¹¹⁴⁾. En la hipoalfalipoproteinemia aislada, el gemfibrozilo disminuye el cociente LDL/HDL >20 %, mientras que su combinación con ácido nicotínico puede lograr descensos superiores al 50 % ⁽¹¹⁵⁾.

- Las *estatinas* inhiben la síntesis intracelular de colesterol y estimulan la captación de LDL mediada por receptores, sobre todo en los hepatocitos. Se consideran los mejores agentes hipolipemiantes, con clarísimos efectos beneficiosos para reducir la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares. Pueden reducir la concentración de LDL en más del 50 %. Asimismo, disminuyen los TG de forma variable, en general un 10-30 %, y aumentan el HDL un 5-10 % ⁽⁷⁴⁾. En la dislipemia

mixta las estatinas mejoran los cocientes CT/HDL y LDL/HDL más que los fibratos ⁽¹¹⁶⁾. Insull ⁽¹¹⁷⁾ realizó un estudio clínico que comparó los efectos hipolipemiantes de dos dosis de cerivastatina (0'4 mg y 0'8 mg) y placebo en cerca de 1.000 pacientes con hipercolesterolemia y dislipemia mixta; con ambas dosis de cerivastatina, el aumento del HDL y consiguiente reducción de los cocientes fueron proporcionales a la cifra de TG basales.

En combinación, las estatinas asociadas a fibratos tienen un efecto más favorable sobre el perfil lipídico y sobre los cocientes que ambos fármacos administrados individualmente ⁽¹¹⁸⁾ o que las estatinas junto a resinas ⁽¹¹⁹⁾. En un estudio cruzado en pacientes con un fenotipo grave de dislipemia mixta tratados con 40 mg de gemfibrozilo o lovastatina, y después con ambos fármacos durante un año, el cociente LDL/HDL se redujo un promedio de 12 % con el gemfibrozilo, 26 % con la lovastatina y 42 % con el tratamiento combinado ⁽¹¹⁸⁾.

- El *ácido nicotínico* y sus derivados son los hipolipemiantes con mayor capacidad para aumentar el HDL, al margen de su efecto hipocolesterolemia y hipotrigliceridemia. Con dosis bajas o medias de la formulación convencional de ácido nicotínico (1-1'5 g/día), el HDL aumenta por encima de un 20 %, pero a dosis más altas pueden lograrse aumentos adicionales del HDL y también reducciones del LDL de hasta un 25 %, y de triglicéridos de hasta un 50 %, por lo que puede disminuir considerablemente el cociente LDL/HDL ⁽⁷⁴⁾. En el estudio de Zema el tratamiento con ácido nicotínico consiguió una disminución de LDL/HDL cercana al 40 % ⁽¹¹⁵⁾.

Por tanto, podría considerarse, al haberse demostrado que los cocientes son mejores predictores de riesgo coronario que otras variables lipídicas, que la efectividad e idoneidad de un fármaco hipolipemiante podría ser tanto mayor cuanto más potentes son sus efectos sobre los cocientes, y que la reducción de estos sería el principal predictor del beneficio del tratamiento de las dislipemias. Desafortunadamente, tampoco en los grandes estudios de intervención farmacológica, los resultados publicados de la relación entre los cambios lipídicos y el beneficio clínico de los grandes estudios clínicos tienen en consideración frecuentemente tales cocientes ⁽⁷⁴⁾.

Hipótesis de trabajo y objetivos

El síndrome metabólico es una situación asociada a un elevado riesgo cardiovascular que es común a distintas entidades clínicas. Una de las características clínicas que definen dicho síndrome es la presencia de una dislipemia específica junto a una elevación de la presión arterial, parámetros antropométricos de obesidad visceral y trastorno del metabolismo hidrocarbonado. Tales características son empleadas de distinta forma, acorde con distintos criterios, para el diagnóstico.

Sin embargo, como es bien conocido, la dislipemia de los pacientes con SM es más profunda que una simple alteración cuantitativa. El perfil lipídico del SM está definido por: aumento de los triglicéridos (basal y posprandial), disminución del HDL, aumento de los niveles de Apo B (por aumento de todas las lipoproteínas remanentes) y un especial fenotipo aterogénico de partículas LDL (fenotipo tipo B con partículas pequeñas y densas). En consecuencia, y al margen de que la elevación de triglicéridos o el descenso de HDL sean dos de los criterios diagnósticos comúnmente utilizados, la dislipemia del síndrome metabólico es algo más compleja que tales alteraciones cuantitativas. Afecta, por una parte, a distintas características lipoapoproteicas y, por otra, al balance entre las fracciones de lipoproteínas consideradas como aterogénicas y la fracción de lipoproteínas antiaterogénicas.

En este sentido puede ser de utilidad disponer de marcadores biológicos que, en la práctica clínica, nos permitan realizar una evaluación de la dislipemia global del paciente con SM y no sólo de las alteraciones cuantitativas de una lipoproteína aislada. Disponer de tales marcadores nos puede ofrecer información sobre distintos aspectos:

- Alteraciones en otras lipoproteínas no incluidas en los criterios diagnósticos de SM (por ejemplo lipoproteínas de baja densidad).
- Balance entre lipoproteínas aterogénicas (portadoras de Apo B-100) y antiaterogénicas (básicamente lipoproteínas de alta densidad).

Con estas consideraciones y, teniendo en cuenta que los índices aterogénicos pueden representar una aproximación sencilla y simple a este problema, nos hemos planteado en el presente estudio el siguiente objetivo general: valorar la utilidad clínica de los índices (o cocientes) aterogénicos en pacientes con síndrome metabólico, a fin de conocer su potencial aplicación en el diagnóstico de la dislipemia asociada a dicho proceso.

Asimismo, nos hemos planteado los siguientes objetivos secundarios:

- Conocer específicamente la utilidad de los cocientes aterogénicos en la valoración del síndrome metabólico dependiendo de que se incluyan en los índices las lipoproteínas «aterogénicas» (ricas en Apo B) o «antiaterogénicas».
- Establecer el (o los) índice aterogénico más sensibles para el diagnóstico de síndrome metabólico en nuestro medio.
- Relación entre los distintos índices aterogénicos y cada uno de los criterios diagnósticos de síndrome metabólico.
- Relación entre los distintos índices aterogénicos y el número de criterios diagnósticos de síndrome metabólico.
- Relación entre los distintos índices aterogénicos y el riesgo cardiovascular estimado por método convencional (tablas de riesgo) o mediante la asociación de cintura hipertrigliceridémica.

Si nuestros resultados fueran concluyentes nos encontraríamos en condiciones de establecer la utilidad real del empleo de índices aterogénicos en una situación seleccionada por su elevado riesgo cardiovascular (síndrome metabólico) en la que, adicionalmente, la expresión fenotípica de la dislipemia suele afectar sólo a algunas fracciones lipídicas (triglicéridos y HDL, pero no LDL). Ello podría tener implicaciones en el diagnóstico de la dislipemia asociada al síndrome metabólico, así como en la monitorización del resultado del tratamiento de la misma.

**Material y
métodos**

4.1- POBLACIÓN ESTUDIADA:

Se ha realizado el estudio analizando los datos clínicos, analíticos y epidemiológicos de una población procedente de Atención Primaria, en un Área de Salud urbana que permitiera comparar una muestra de pacientes con síndrome metabólico con otra sin dicho diagnóstico.

Se consideró criterio de inclusión el poseer tarjeta sanitaria de una consulta de medicina general y criterios de exclusión el padecer neoplasias sin remisión completa, estar inmovilizado o institucionalizado y la falta de algún dato relevante en la historia clínica, muy especialmente aquellos que se referían a las variables estudiadas que más adelante se señalan.

Se han recogido de forma consecutiva los pacientes con síndrome metabólico y se han pareado con pacientes sin síndrome metabólico. Se han estudiado un total de 296 pacientes. De ellos 139 eran hombres y 157 mujeres, con edades comprendidas entre 50 y 79 años. En todo momento se preservó su anonimato.

De los 296 individuos que han constituido la población general estudiada 155 cumplían finalmente los criterios de síndrome metabólico, mientras que 141 no padecían el síndrome, y se disponía, en ambos casos, de las variables de estudio.

4.2- METODOLOGÍA:

En la base de datos general de los pacientes se han incluido como variables: edad, sexo, hábito tabáquico, sedentarismo, empleo, toma de medicación antihipertensiva, hipolipemiente o hipoglucemiante, enfermedad cardiovascular previa, peso, talla, IMC, PAS y PAD, glucemia plasmática, perfil lipídico completo (CT, cLDL, cHDL, TG) y ácido úrico. Todos estos datos fueron obtenidos a partir de la historia clínica, anotando el último registro disponible de cada uno de ellos.

Sin embargo, para dar respuesta a los objetivos del estudio actual hemos utilizado exclusivamente las siguientes variables:

- Variables cuantitativas:
 - *Edad*, en años.
 - *Peso*, en kg.
 - *Talla*, en cm.
 - *Índice de masa corporal* (cociente peso/talla²), en kg/m².
 - *Circunferencia abdominal*, en cm. Se midió estando el individuo de pie, tomando como referencia la mitad de la distancia entre el margen costal inferior y la cresta iliaca, con cinta métrica.
 - *Glucemia basal*, en mg/dl.
 - *Colesterol total*, *cHDL*, *cLDL* y *TG* plasmáticos, en mg/dl.
 - *Riesgo vascular global*: se ha utilizado la tabla de SCORE calibrada para España (figura 9). El umbral que se considera para definir Riesgo Cardiovascular alto es el 5 % del riesgo fatal. Para los sujetos diabéticos se debe multiplicar el riesgo obtenido en las tablas por 2, en el caso de los varones, y por 4, en el caso de las mujeres ⁽¹²⁰⁾.
 - *Tensión arterial sistólica* (TAS) y *tensión arterial diastólica* (TAD), en mmHg. Para la medición de la TA se utilizó el método auscultatorio mediante un esfigmomanómetro de mercurio, siguiendo las recomendaciones del *Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure* ⁽¹²¹⁾: las personas debían permanecer sentadas tranquilamente durante 5 minutos en una silla, con el brazo a la altura del corazón. Debían evitar fumar o tomar café durante los 30 minutos previos a la toma de la TA. El manguito

debía ser de tamaño apropiado para asegurar la lectura exacta, rodeando la cámara como mínimo el 80 % del brazo.

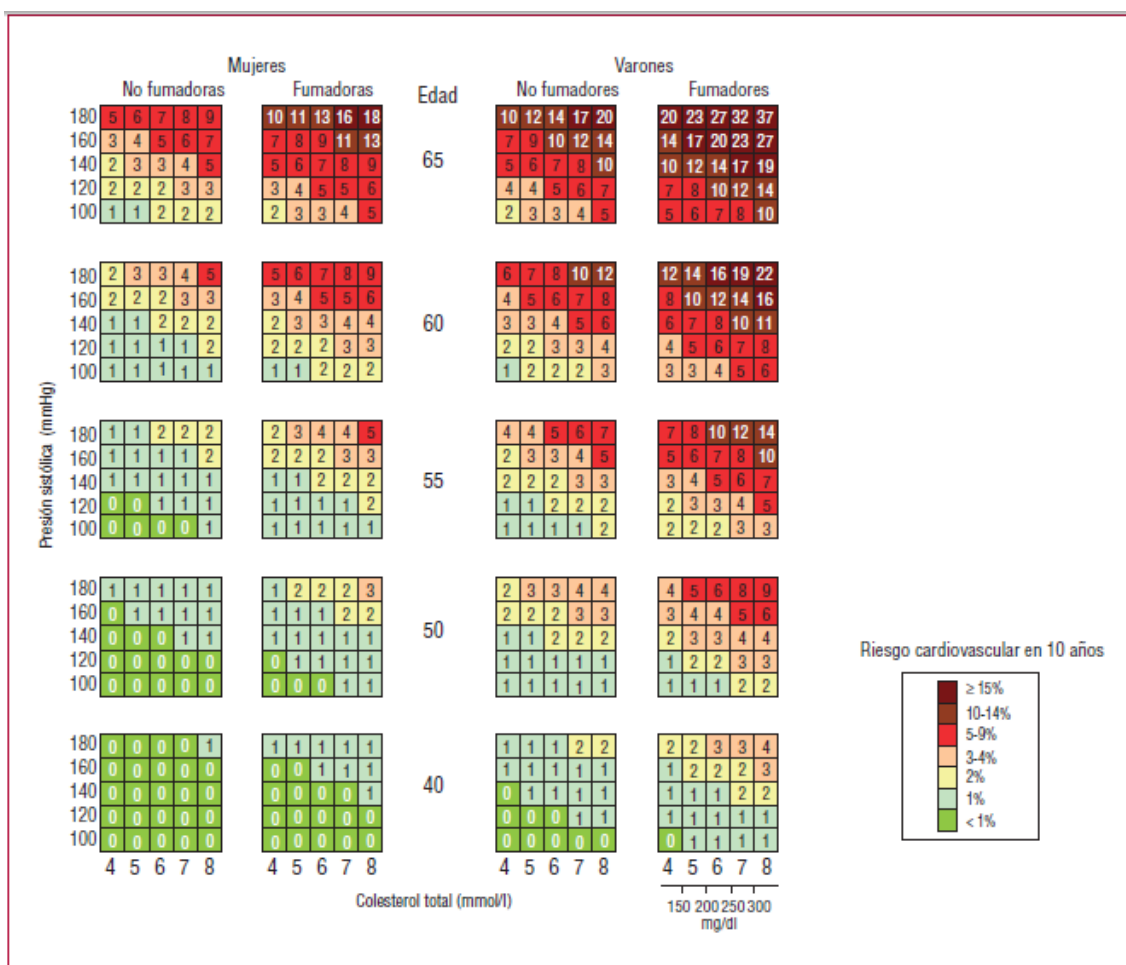


Figura 9: Tabla para el cálculo del riesgo cardiovascular fatal a los 10 años según el proyecto SCORE, calibrada para España⁽¹²²⁾

- Variables cualitativas: se han considerado las siguientes:
 - *Sexo*: varón/mujer.
 - *Tabaco*: se consideró fumador al que había fumado al menos un cigarrillo diario en los últimos 6 meses. Los demás se consideraron no fumadores.
 - *Obesidad*: $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ⁽¹²³⁾.
 - *Sobrepeso*: $IMC 25-29.9 \text{ kg/m}^2$ ⁽¹²³⁾.
 - *HTA*: Se consideraron hipertensos a aquellos sujetos con cifras de TA $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ de media en dos o más determinaciones⁽¹²⁴⁾, en dos o

más visitas durante el reclutamiento, y a aquellos previamente diagnosticados de HTA con tratamiento antihipertensivo.

- *Diabetes:* Se consideró diabético todo paciente previamente diagnosticado o que cumplía criterios de DM ⁽¹²⁵⁾ en el reclutamiento (glucemia al azar >200 mg/dl, en ayunas >125 mg/dl o a los 120 minutos del test de tolerancia oral \geq 200 mg/dl).

Tras la recogida de todos estos datos se calcularon los cocientes lipoproteicos a estudio en cada uno de los sujetos de la muestra y se realizó el análisis estadístico.

4.3- CRITERIOS DE SÍNDROME METABÓLICO:

Para nuestro estudio se han elegido los criterios diagnósticos de SM propuestos en la tercera actualización del panel de expertos americanos (ATP-III) ⁽¹²⁶⁾. Según ésta, el síndrome metabólico se define por la presencia de al menos tres de cualquiera de los siguientes cinco criterios:

- Glucosa plasmática en ayunas: ≥ 110 mg/dl, o diabetes en tratamiento.
- Perímetro abdominal: > 102 cm (varones).
 > 88 cm (mujeres).
- Triglicéridos en suero: ≥ 150 mg/dl o tratamiento.
- Colesterol HDL: < 40 mg/dl (varones).
 < 50 mg/dl (mujeres).
- Tensión arterial: $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento.

4.4- COCIENTES LIPOPROTEICOS EMPLEADOS:

Utilizando los resultados del análisis lipídico de cada uno de los sujetos se calcularon los siguientes índices:

- Colesterol no HDL: Colesterol total (CT) menos cHDL.
- CT/HDL: Cociente entre colesterol total y colesterol-HDL.
- HDL/CT: Inverso del anterior.
- LDL/HDL: Cociente entre colesterol-LDL y colesterol-HDL.
- HDL/LDL: Inverso del anterior.
- TG/HDL: Cociente entre triglicéridos y colesterol-HDL.
- HDL/TG: Inverso del anterior.
- CT/LDL: Cociente entre colesterol total y colesterol-LDL.
- LDL/CT: Inverso del anterior.
- Log TG/HDL: Transformación logarítmica del cociente entre triglicéridos y colesterol HDL.
- Colesterol no HDL/HDL: Cociente entre el c-NO-HDL y el colesterol-HDL.
- HDL/Colesterol no HDL: Inverso del anterior.
- TG/CT: Cociente entre triglicéridos y colesterol total.
- TG/LDL: Cociente entre triglicéridos y colesterol LDL.

4.5- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se trata de un estudio descriptivo y transversal. Para el procesamiento de los datos se usó el programa SPSS 15.0. Todas las variables cuantitativas fueron presentadas como medianas (P 25-75) y las variables cualitativas como proporciones.

Para comprobar relaciones estadísticas se usó como prueba la U de Mann-Whitney, al no cumplirse criterios de normalidad.

Se emplearon curvas ROC para conjugar sensibilidad y especificidad y comparar de forma cualitativa, mediante el área bajo la curva, la exactitud de los distintos parámetros a estudio. Por último, utilizamos tablas de contingencia para establecer y equiparar esas sensibilidades-especificidades.

La diferencia estadística se aceptó para valores de $p < 0.05$.

Resultados

5.1- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN:

Como se ha señalado, se ha estudiado una muestra de 296 pacientes, 139 hombres y 157 mujeres, con una mediana de edad de 63 años (P25-75: 57-70), siendo similar en ambos sexos. Dividiendo la población en décadas (tabla 3), se observa que la más numerosa fue la de 50-59 años, con un total de 108 pacientes (36'5 %), seguida de la década 60-69 años, con 106 pacientes (35'8 %) y, por último, la década 70-79, con 82 sujetos (27'7 %).

Grupos de edad	Varones (n = 139)	Mujeres (n = 157)	Total (n=296)
50-59 años	57	51	108
60-69 años	47	59	106
70-79 años	41	41	82

Tabla 3: Distribución de la población por edad y sexo

De todos estos pacientes, 155 casos (52'36 %) cumplían criterios de SM según ATP-III y los 141 restantes (47'6 %) no los cumplían. De los 155 sujetos con SM, 72 eran varones (46'5 %) y 83 mujeres (53'5 %) (figuras 10 y 11).

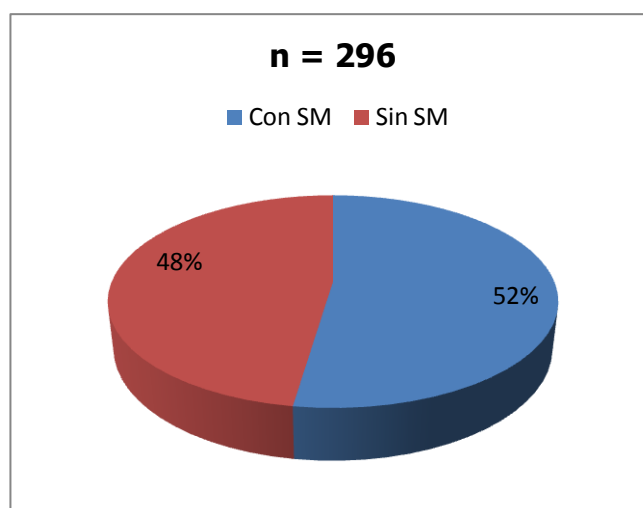


Figura 10: Prevalencia de SM

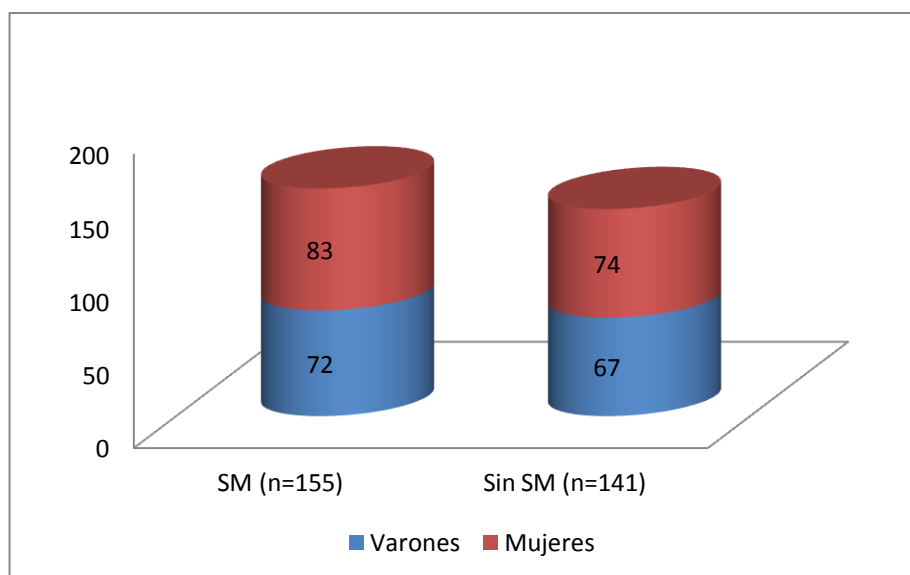


Figura 11: Prevalencia de SM en función del sexo

Al agrupar nuevamente por décadas a la población, se observa que 48 sujetos de entre 50-59 años (44'4 %) cumplían criterios de SM, de 60-69 años los cumplían 62 pacientes (58'5 %) y, de entre 70 y 79 años, 45 pacientes (54'87 %). Ajustando por sexos, como se evidencia en la figura 12, existe una tendencia ascendente a padecer SM en mujeres según va aumentando la edad (41'7 % → 53'2 % → 66'7 %). Esta tendencia es descendente, en cambio, en varones (58'3 % → 46'8 % → 33'3 %).

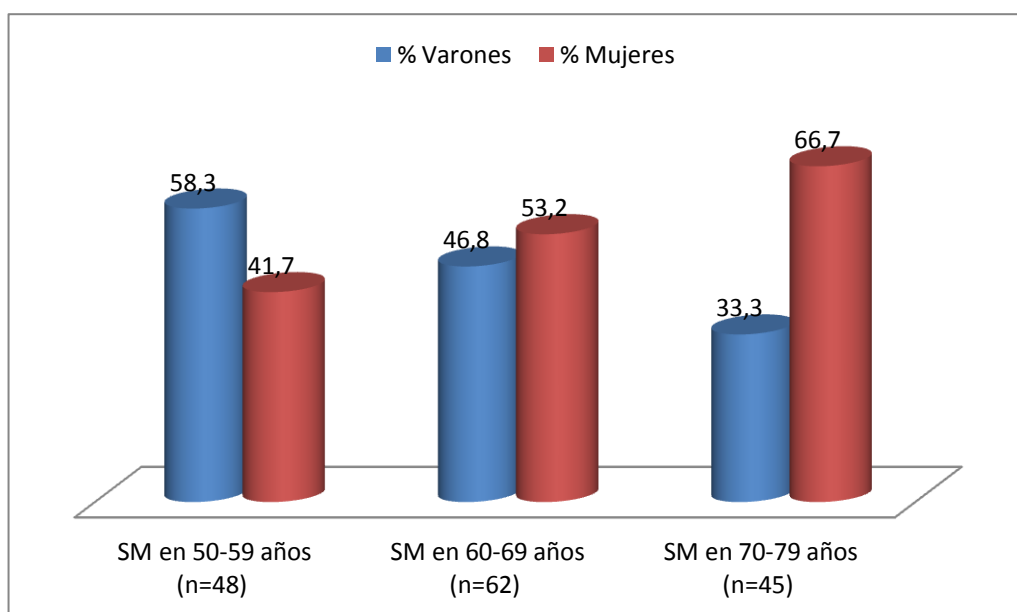


Figura 12: Prevalencia de SM, agrupada por edad y sexo

Los resultados de las variables cualitativas y cuantitativas analizadas más importantes se exponen en la tabla 4:

	SÍNDROME METABÓLICO	NO SÍNDROME METABÓLICO
Número de pacientes	155	141
Edad	64 (57-70)	62 (55-70)
Sexo: Varones	72 (46'5 %)	67 (47'5 %)
Mujeres	83 (53'5 %)	74 (52'5 %)
Tabaco	28 (18'1 %)	27 (19'1 %)
Peso	81 (72-90)	72 (63'75-78)
Talla	159 (153-166)	160 (154-166'5)
IMC	31'24 (29'09-33'74)	27'71 (25'45-30'21)
Circunferencia cintura	106 (101-112)	99 (90-105)
TAS	140 (130-147)	130 (120-140)
TAD	80 (70-84)	80 (70-80)
Glucemia basal	110 (95-127)	94 (87-101)
Colesterol total (CT)	210 (187-237)	214 (187-237'50)
HDL	49 (42-57)	56 (50-65)
LDL	134 (112'75-158)	137 (115-154)
TG	137 (108-186)	91 (68-116)
Ácido úrico	5'95 (4'97-7'1)	5 (4-6'17)

Tabla 4: Datos expresados como frecuencia (%) o mediana (P 25-75)

5.2- ÍNDICES LIPOPROTEICOS Y SM:

Usando los valores recogidos de colesterol total, HDL, LDL y TG de todos los pacientes se calcularon los índices lipoproteicos aterogénicos señalados ya previamente en el apartado de «material y métodos», y que han constituido la base de nuestro estudio. Las medianas de los mismos se expresan en la siguiente tabla:

	SÍNDROME METABÓLICO	NO SÍNDROME METABÓLICO
Colesterol no HDL	161 (140-189)	150 (132-175)
CT/HDL	4'37 (3'68-5'12)	3'72 (3'18-4'21)
HDL/CT	0'22 (0'19-0'27)	0'26 (0'23-0'31)
LDL/HDL	2'76 (2'20-3'43)	2'38 (1'93-2'72)
HDL/LDL	0'36 (0'29-0'45)	0'41 (0'36-0'51)
TG/HDL	2'78 (2'06-4'05)	1'53 (1'10-2'32)
HDL/TG	0'35 (0'24-0'48)	0'65 (0'42-0'90)
CT/LDL	1'57 (1'47-1'72)	1'55 (1'47-1'66)
LDL/CT	0'63 (0'58-0'67)	0'64 (0'60-0'67)
Log TG/HDL	0'44 (0'31-0'64)	0'18 (0'04-0'36)
Colesterol no HDL/HDL	3'37 (2'68-4'12)	2'72 (2'18-3'21)
HDL/ Colesterol no HDL	0'29 (0'24-0'37)	0'36 (0'31-0'45)
TG/CT	0'65 (0'51-0'87)	0'42 (0'32-0'55)
TG/LDL	1'03 (0'79-1'41)	0'66 (0'51-0'88)

Tabla 5: Índices aterogénicos en pacientes con/sin síndrome metabólico [datos expresados como mediana (P 25-75)]

Una vez obtenidas estas medianas se comprobó, mediante la prueba de la U de Mann-Whitney, si existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos

con y sin síndrome metabólico. En este sentido, hemos encontrado diferencias en todos los índices excepto en CT/LDL y LDL/CT. Como se puede observar en la tabla 6, con los cocientes inversos se obtenían los mismos valores y la misma relación, por lo que a partir de este momento los obviaremos en próximos análisis.

Cociente lipoproteico	Valor de p
Colesterol no HDL	0'010
CT/HDL	0'0001
HDL/CT	0'0001
LDL/HDL	0'0001
HDL/LDL	0'0001
TG/HDL	0'0001
HDL/TG	0'0001
CT/LDL	0'255
LDL/CT	0'255
Log TG/HDL	0'0001
Colesterol no HDL/HDL	0'0001
HDL/ Colesterol no HDL	0'0001
TG/CT	0'0001
TG/LDL	0'0001

Tabla 6: Diferencias entre índices aterogénicos en pacientes con/sin síndrome metabólico (ATP III)

Se han analizado las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para comparar cualitativamente cada uno de los cocientes. Como se puede observar al

comparar todos ellos, la mayor área bajo la curva correspondía a TG/HDL, por lo que se puede decir que es el índice más exacto de todos a la hora de relacionarlos con el síndrome metabólico (figura 13 y tabla 7).

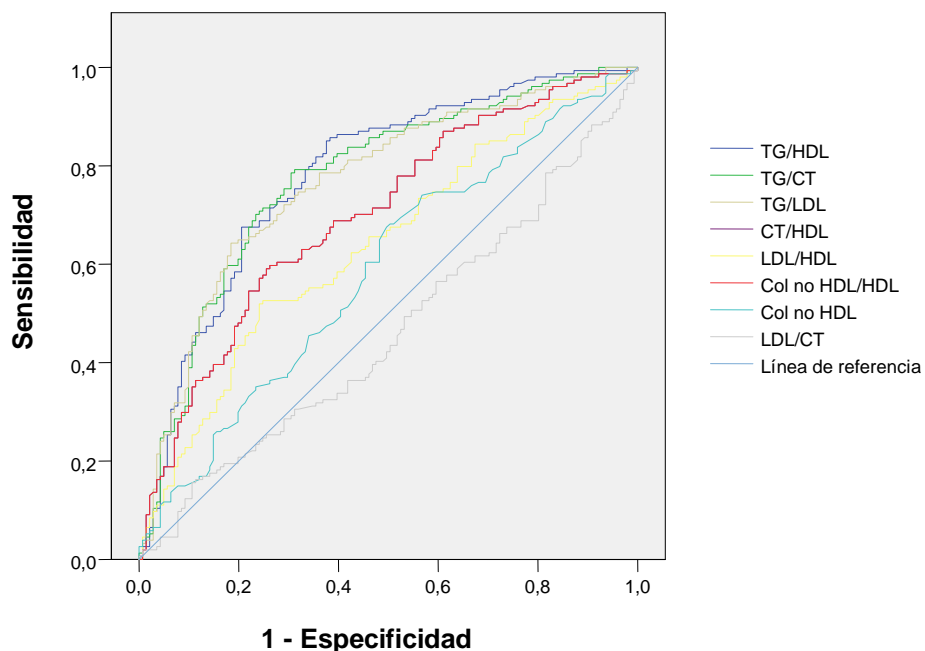


Figura 13: Curva ROC para índices aterogénicos en pacientes con síndrome metabólico

Cociente lipoproteico	Área bajo la curva (ABC)	Intervalo de confianza 95 %	
		Límite superior	Límite inferior
TG/HDL	0'782	0'729	0'835
TG/CT	0'775	0'721	0'829
TG/LDL	0'767	0'713	0'822
CT/HDL	0'700	0'641	0'759
LDL/HDL	0'639	0'576	0'702
Col no HDL/HDL	0'700	0'641	0'759
Col no HDL	0'586	0'522	0'651
LDL/CT	0'462	0'396	0'527

Tabla 7: ABC de los distintos índices relacionándolos con síndrome metabólico

Dado que en nuestra muestra se ha encontrado que el SM es más prevalente en mujeres que en hombres (53'5 % frente a 46'5 %), se ha analizado con curvas ROC qué índice es el más adecuado en cada sexo para señalar la asociación con SM. El resultado de dicho análisis ha demostrado que no existen diferencias con respecto a la población global, siendo nuevamente el más adecuado el índice TG/HDL.

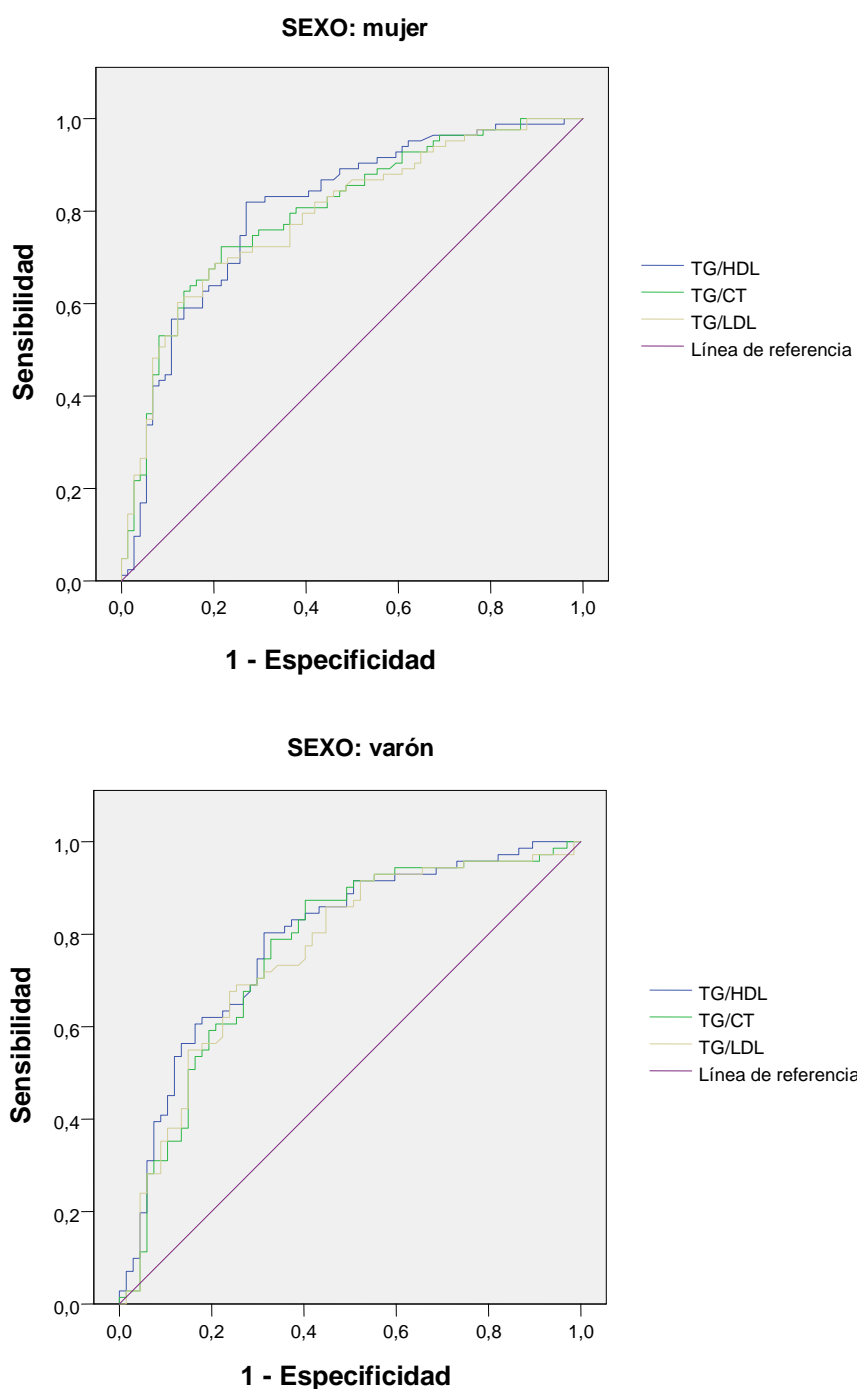


Figura 14: Curvas ROC de los índices aterogénicos más específicamente asociados a SM para cada uno de los sexos

Sexo	Cociente lipoproteico	Área bajo la curva (ABC)	Intervalo de confianza 95 %	
			Límite superior	Límite inferior
Varón	TG/HDL	0'784	0'707	0'862
	TG/CT	0'764	0'682	0'845
	TG/LDL	0'757	0'676	0'839
Mujer	TG/HDL	0'803	0'733	0'873
	TG/CT	0'799	0'730	0'869
	TG/LDL	0'791	0'721	0'861

Tabla 8: ABC de los índices más exactos para cada uno de los sexos

El análisis de las curvas ROC nos ha permitido valorar y establecer el mejor «punto de corte» de los cocientes que hemos encontrado más estrechamente asociados a SM (TG/HDL, TG/CT y TG/LDL), tanto en varones como en mujeres. Tales puntos de corte son los que ofrecen una mejor combinación de la mayor sensibilidad y especificidad. Valores de cocientes por encima de estos puntos, por tanto, indicarían alta probabilidad de padecer síndrome metabólico. Los puntos que confirieron mayor sensibilidad y especificidad fueron:

	Varones	Mujeres
TG/HDL	2'4	1'74
TG/CT	0'49	0'49
TG/LDL	0'94	0'84

Tabla 9: Puntos corte de índices aterogénicos para varones y mujeres

Por último, se analizó la relación entre el cociente TG/HDL, que según se ha demostrado es el más estrechamente asociado a SM, con el número de criterios definitorios de síndrome metabólico según la ATP-III. Se observó que un 5'5 % de

nuestra población no cumplía ningún criterio, un 14'2 % cumplía 1, un 26'1 % 2 criterios, un 30'8 % 3 criterios, un 19'0 % 4 criterios y un 4'3 % cumplía los 5 criterios.

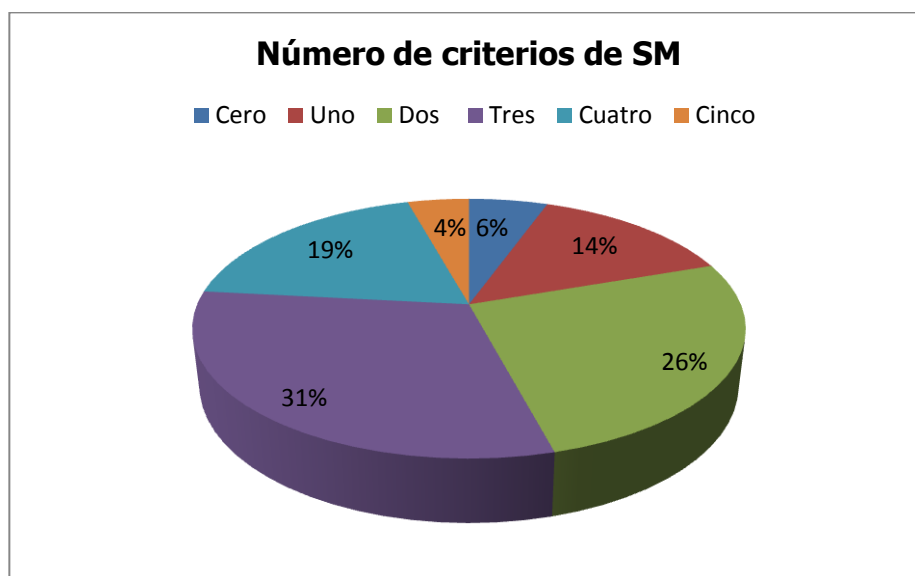


Figura 15: Relación del número de criterios de SM en la población

Al representar la distribución en gráficas y relacionarla con TG/HDL se visualiza que el valor del cociente tiende a ir aumentando en paralelo según crece el número de componentes del síndrome. Esta característica se repite al diferenciar por sexos.

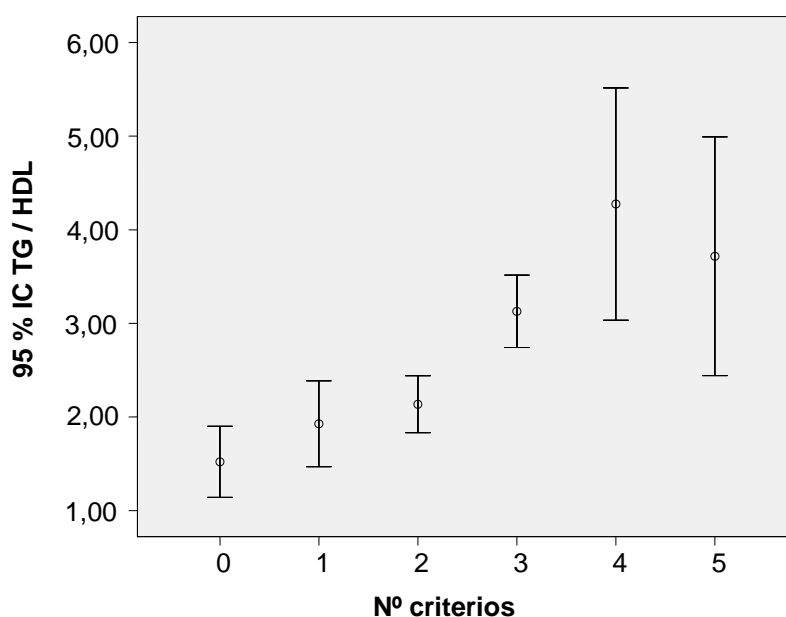


Figura 16: Distribución del cociente TG/HDL según el número de componentes de SM en la población general

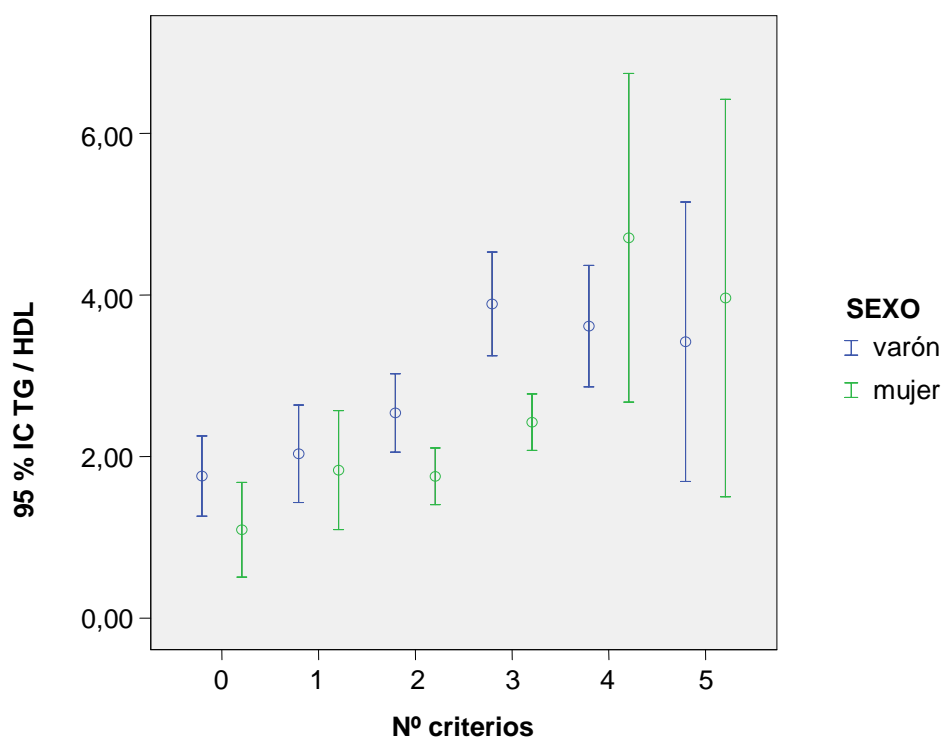


Figura 17: Distribución del cociente TG/HDL según el número de componentes de SM diferenciando por sexos.

5.2- RELACIÓN DE LOS ÍNDICES CON OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR:

Una vez analizada la relación estadística entre los cocientes y el síndrome metabólico hemos comprobado si existe asociación con otros de los factores de riesgo vascular. Se han escogido la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y el sobrepeso/obesidad, por ser, precisamente, los factores más relacionados con el síndrome metabólico.

Los resultados han sido los siguientes:

5.2.1- Hipertensión arterial:

En nuestro estudio hemos considerado hipertensión arterial las cifras de TA $\geq 140/90$ mmHg. De toda la muestra de población encontramos 192 personas (64'86%) con HTA, de las cuales 129 cumplían criterios de SM (67'19 %) y las 63 restantes (32'81 %) no los cumplían (figura 18).

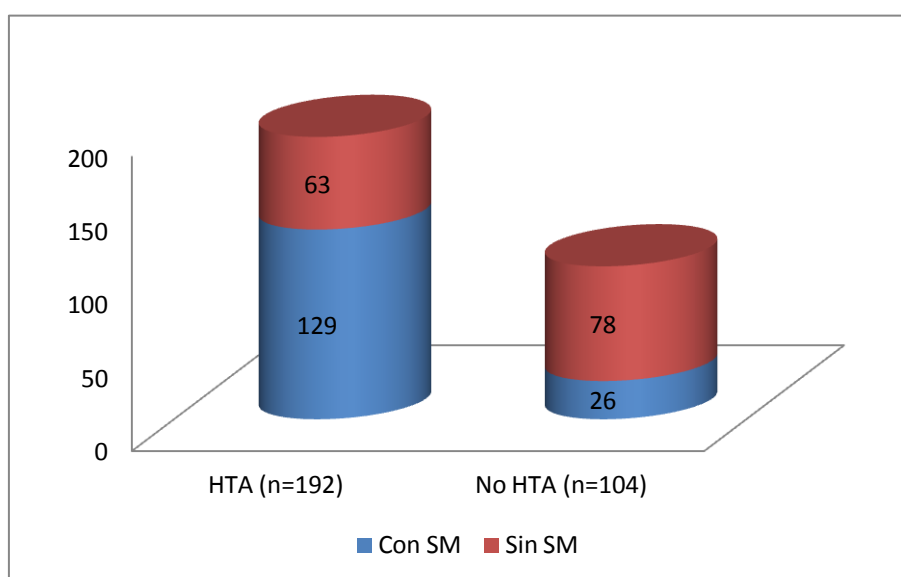


Figura 18: Prevalencia de SM en función de HTA (TA $\geq 140/90$ mmHg)

Al emplear la U de Mann-Whitney para analizar su posible relación con los cocientes observamos que ninguno de ellos presentaba una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0'05$) y, por tanto, una relación estadística con la HTA (tabla 10).

Cociente lipoproteico	Valor de p
Colesterol no HDL	0'595
CT/HDL	0'941
LDL/HDL	0'902
TG/HDL	0'277
CT/LDL	0'717
Log TG/HDL	0'277
Colesterol no HDL/HDL	0'941
TG/CT	0'088
TG/LDL	0'072

Tabla 10: Relación estadística entre los índices y la HTA (TA \geq 140/90 mmHg)

5.2.2- Obesidad:

Se ha considerado obesidad a la presencia de un IMC >30 . En nuestra población presentaban dicho IMC un 46'95 % (139 personas), de las cuales cumplían criterios de SM el 72'66 % (101 personas), mientras que el 27'34 % restante (38 personas) no los cumplía (figura 19).

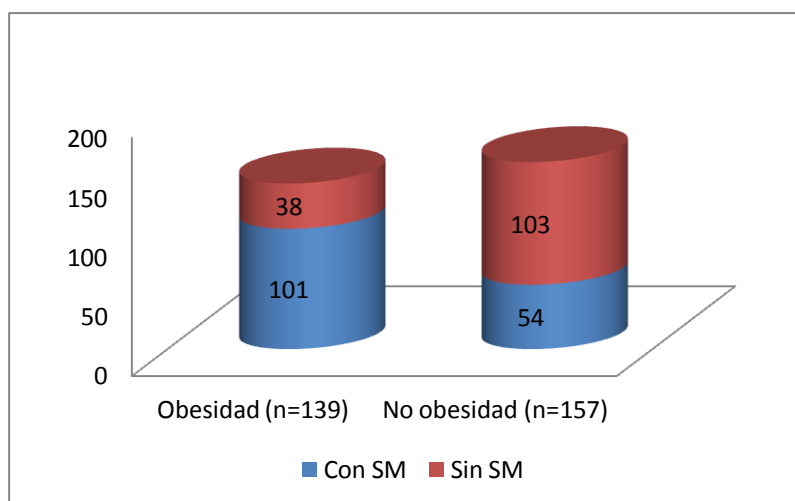


Figura 19: Prevalencia de SM en función de obesidad (IMC ≥ 30)

Al buscar relación estadística con los índices lipoproteicos estudiados, encontramos valores significativos ($p < 0.05$) en los siguientes: CT/HDL, TG/HDL, Colesterol no HDL/HDL, sus inversos, log TG/HDL, TG/CT y TG/LDL (tabla 11).

Cociente lipoproteico	Valor de p
Colesterol no HDL	0'069
CT/HDL	0'006
LDL/HDL	0'053
TG/HDL	0'001
CT/LDL	0'641
Log TG/HDL	0'001
Colesterol no HDL/HDL	0'006
TG/CT	0'004
TG/LDL	0'006

Tabla 11: Relación estadística entre los índices y obesidad (IMC > 30)

Si analizamos estos índices con curvas ROC observamos que el cociente más exacto es nuevamente TG/HDL (figura 20 y tabla 12).

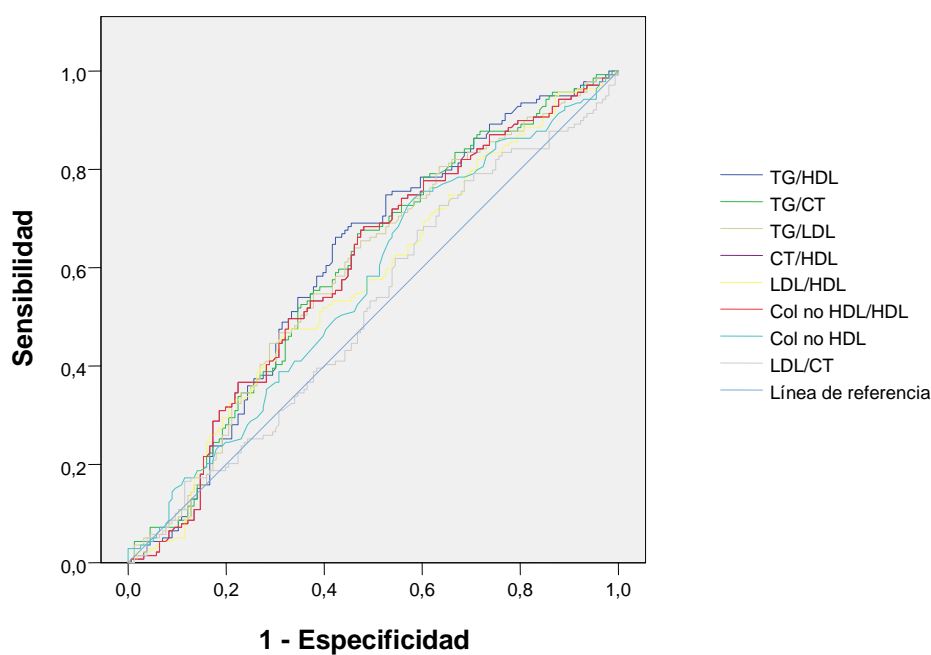


Figura 20: Curvas ROC para los índices más exactos y obesidad

Cociente lipoproteico	Área bajo la curva (ABC)	Intervalo de confianza 95 %	
		Límite superior	Límite inferior
TG/HDL	0'608	0'543	0'672
TG/CT	0'599	0'535	0'664
TG/LDL	0'592	0'528	0'657
CT/HDL	0'593	0'528	0'658
LDL/HDL	0'565	0'500	0'631
Col no HDL/HDL	0'593	0'528	0'658
Col no HDL	0'561	0'496	0'627
LDL/CT	0'516	0'450	0'582

Tabla 12: Área bajo la curva (ABC) para índices y obesidad

5.2.3- Sobrepeso:

Un 41'89 % de la población (124 pacientes) presentaba sobrepeso, considerando éste como un IMC de 25-30 (figura 21). Al analizar la relación de este parámetro con los índices usando la U de Mann-Whitney se observó que, al contrario de lo que ocurría con la obesidad, ningún cociente presentaba relación (tabla 13).

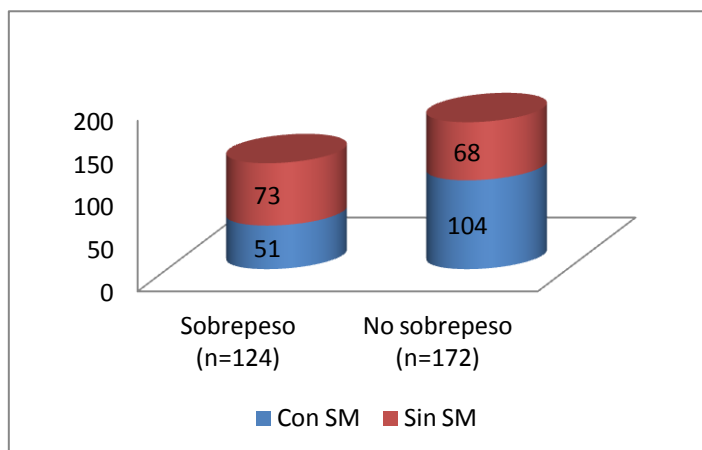


Figura 21: Prevalencia de SM en función de sobrepeso (IMC 25-30)

Cociente lipoproteico	Valor de p
Colesterol no HDL	0'056
CT/HDL	0'059
LDL/HDL	0'194
TG/HDL	0'128
CT/LDL	0'609
Log TG/HDL	0'128
Colesterol no HDL/HDL	0'059
TG/CT	0'298
TG/LDL	0'372

Tabla 13: Relación estadística entre los índices y sobrepeso (IMC 25-30)

5.2.4- Diabetes mellitus:

Por último, al analizar otro factor de riesgo cardiovascular como es la DM, observamos que un total de 59 pacientes (19'93 %) habían sido diagnosticados previamente de diabetes o cumplían criterios de dicha enfermedad. De ellos, se reunían criterios de SM en un 84'75 % (50 pacientes) y no se cumplían en los 9 restantes (15'25 %). Por el contrario, de los 237 pacientes que no tenían DM (80'07%), 105 (44'3 %) fueron diagnosticados de SM (figura 22).

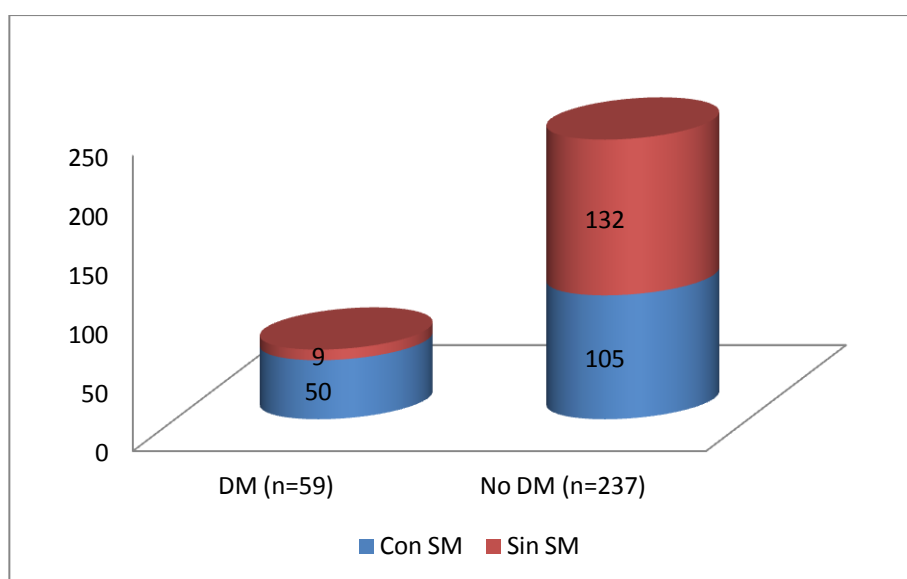


Figura 22: Prevalencia de SM en función de DM

Como se puede observar en la tabla 14 y en la figura 23, sólo los cocientes CT/LDL, su inverso, TG/CT y TG/LDL guardaban relación estadísticamente significativa con la DM. Cualitativamente sería más exacto CT/LDL, seguido de TG/LDL y TG/CT, según los valores de las áreas bajo la curva (tabla 15).

Cociente lipoproteico	Valor de p
Colesterol no HDL	0'232
CT/HDL	0'474
LDL/HDL	0'171
TG/HDL	0'233
CT/LDL	0'003
Log TG/HDL	0'233
Colesterol no HDL/HDL	0'474
TG/CT	0'028
TG/LDL	0'006

Tabla 14: Relación estadística entre los índices y DM

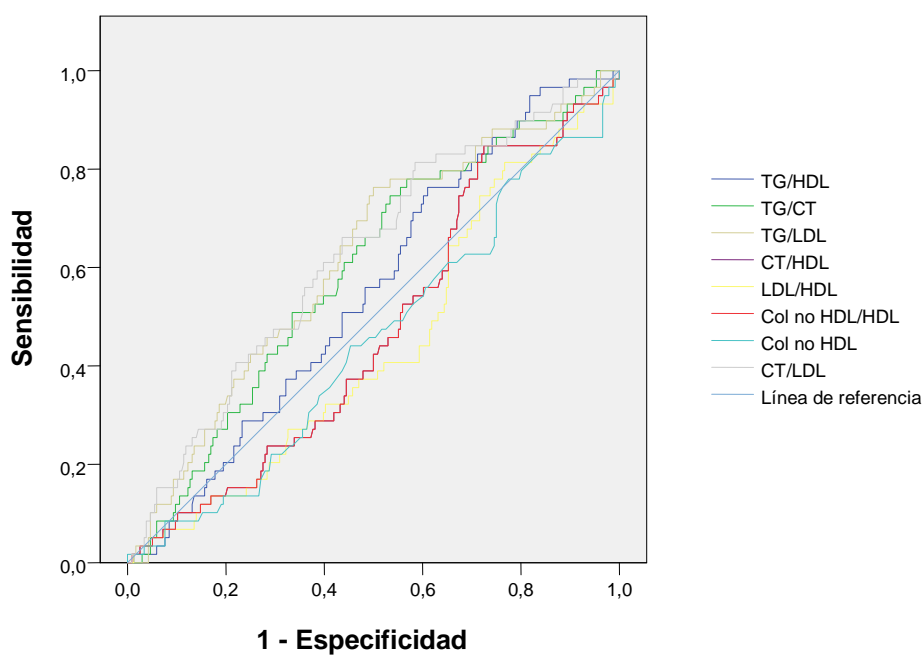


Figura 23: Curvas ROC para los índices más exactos y DM

Cociente lipoproteico	Área bajo la curva (ABC)	Intervalo de confianza 95 %	
		Límite superior	Límite inferior
TG/HDL	0'550	0'475	0'626
TG/CT	0'594	0'516	0'673
TG/LDL	0'616	0'537	0'695
CT/HDL	0'470	0'392	0'548
LDL/HDL	0'442	0'363	0'522
Col no HDL/HDL	0'470	0'392	0'548
Col no HDL	0'450	0'396	0'531
LDL/CT	0'624	0'545	0'702

Tabla 15: Área bajo la curva (ABC) para índices y diabetes

5.3- CINTURA HIPERTRIGLICERIDÉMICA:

Se ha demostrado que la obesidad abdominal es un parámetro fundamental para definir el síndrome metabólico, y que se relaciona con la hipertrigliceridemia, que es la alteración metabólica más precoz y consistente de dicho síndrome. Estas alteraciones se asocian a un alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular o diabetes tipo 2 ⁽¹²⁷⁾. En los últimos años se ha potenciado el concepto de cintura hipertrigliceridémica (CHT) para identificar a este grupo de pacientes. Según la ATP-III, se consideran criterios diagnósticos de cintura hipertrigliceridémica patológica:

- Perímetro abdominal >102 cm en varones o >88 cm en mujeres.
- TG >150 mg/dl.

De los 296 pacientes recogidos para nuestro estudio, 70 (23'75 %) tenían CHT, 184 (62'16 %) no tenían este fenómeno y en los 42 restantes (14'19 %) no se pudo recoger. El 91'4 % de los pacientes con SM tenían CHT patológica.

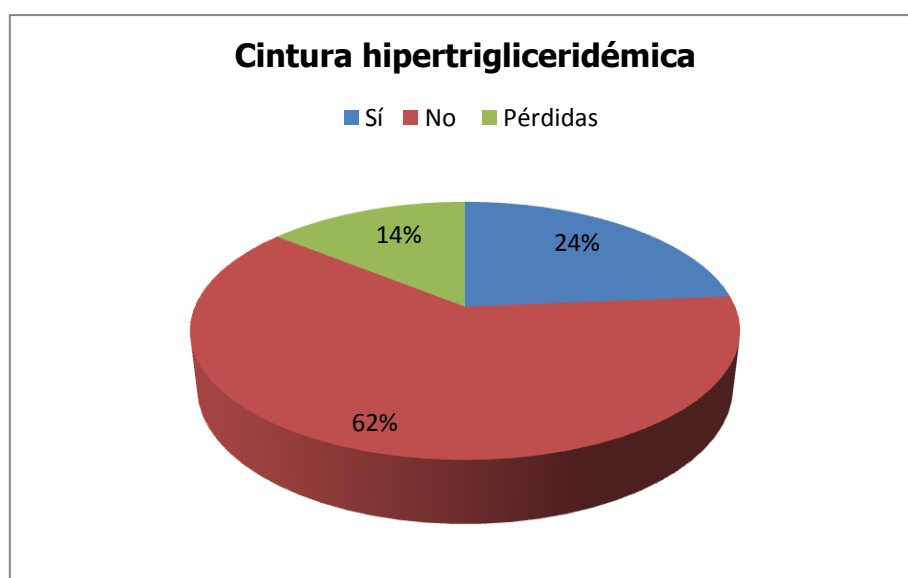


Figura 24: Prevalencia de CHT

Se analizó la relación entre la CHT con los cocientes lipoproteicos a estudio, encontrando asociación en todos excepto en LDL/CT ($p = 0.057$).

Cociente lipoproteico	Valor de p
Colesterol no HDL	0.0001
CT/HDL	0.0001
LDL/HDL	0.0001
TG/HDL	0.0001
CT/LDL	0.057
Log TG/HDL	0.0001
Colesterol no HDL/HDL	0.0001
TG/CT	0.0001
TG/LDL	0.0001

Tabla 16: Relación estadística entre los índices y la cintura hipertrigliceridémica

De los índices con relación estadísticamente significativa, el área bajo la curva fue algo mayor (figura 25 y tabla 17), como es lógico, en los cocientes cuyo numerador es la cifra de TG sanguíneos (TG/HDL, TG/CT y TG/LDL), al ser ésta uno de los criterios diagnósticos de cintura hipertrigliceridémica.

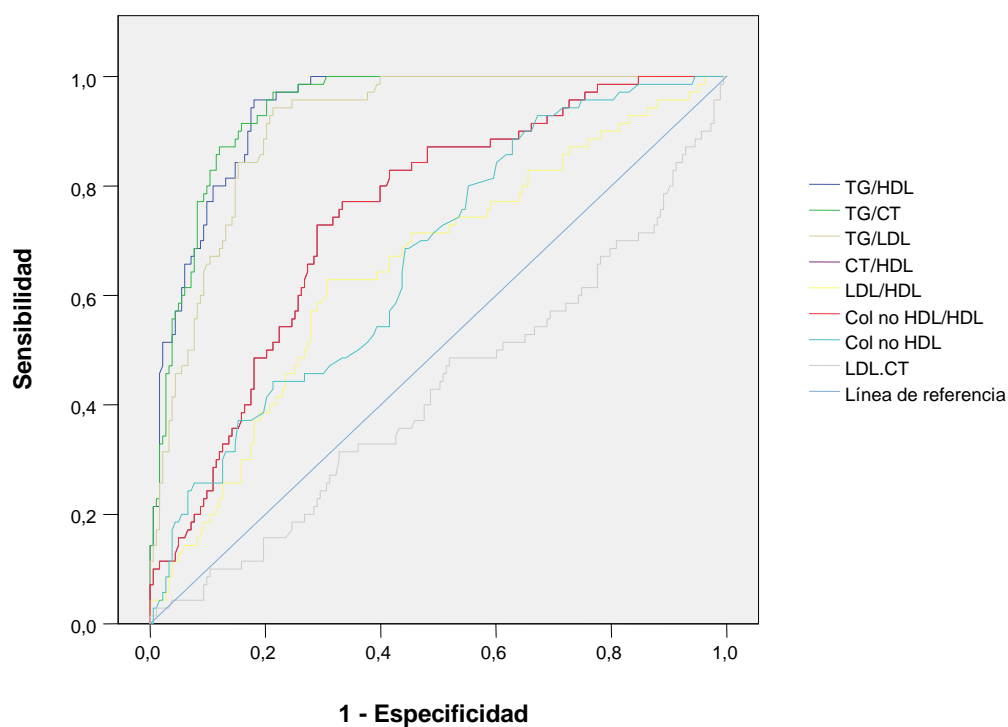


Figura 25: Curvas ROC para índices y cintura hipertrigliceridémica

Cociente lipoproteico	Área bajo la curva (ABC)	Intervalo de confianza 95 %	
		Límite superior	Límite inferior
TG/HDL	0'937	0'910	0'965
TG/CT	0'939	0'911	0'966
TG/LDL	0'910	0'875	0'944
CT/HDL	0'743	0'679	0'807
LDL/HDL	0'650	0'574	0'726
Col no HDL/HDL	0'743	0'679	0'807
Col no HDL	0'667	0'596	0'739
LDL/CT	0'423	0'341	0'504

Tabla 17: Área bajo la curva (ABC) para índices y CHT

Empleando tablas de contingencia se estableció la sensibilidad y especificidad de la CHT y los puntos de corte de los tres mejores cocientes, de acuerdo con los apartados anteriores, para diagnosticar SM, obteniendo como resultado: TG/HDL: S=74'9 %, E=77'3 %; TG/CT: S=70'3 %, E=70'8 %; TG/LDL: S=77'2 %, E=69'2 %; CHT: S=91'4 %, E=50'5 %.

	TG/HDL \geq 2'4 en varones y \geq 1'74 en mujeres	TG/HDL $<$ 2'4 en varones y $<$ 1'74 en mujeres	Total
SM	125 (74'9 %)	29 (22'7 %)	154
No SM	42 (25'1 %)	99 (77'3 %)	141
Total	167	128	

	TG/CT \geq 0'49 en varones y mujeres	TG/HDL $<$ 0'49 en varones y mujeres	Total
SM	116 (70'3 %)	38 (29'2 %)	154
No SM	49 (29'7 %)	92 (70'8 %)	141
Total	165	130	

	TG/LDL \geq 0'94 en varones y \geq 0'84 en mujeres	TG/LDL $<$ 0'94 en varones y $<$ 0'84 en mujeres	Total
SM	105 (77'2 %)	49 (30'8 %)	154
No SM	31 (22'8 %)	110 (69'2 %)	141
Total	136	159	

Tablas 18-20: Tablas de contingencia entre SM y cocientes lipoproteicos

	CHT	No CHT	Total
SM	64 (91'4 %)	90 (49'5 %)	154
No SM	6 (8'6 %)	94 (50'5 %)	100
Total	70	184	

Tabla 21: Tabla de contingencia entre SM y CHT

5.4- ÍNDICES LIPOPROTEICOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR:

El riesgo cardiovascular es un cálculo que estima la probabilidad de presentar una enfermedad cardiovascular en un periodo, generalmente de 10 años. Existen numerosos métodos para realizar el cálculo de dicho riesgo, tanto cualitativos como cuantitativos, siendo quizás el más usado en España el Proyecto SCORE. Utilizando la tabla de SCORE calibrada para España, se calculó el RCV de cada uno de los pacientes de nuestra población. De ellos, tenían un riesgo cardiovascular bajo ($\leq 1\%$) un 29'4 % (87 pacientes), un riesgo medio (2-4 %) un 41'9 % (124 pacientes) y un RCV alto ($\geq 5\%$) un 28'7 % (85 pacientes).

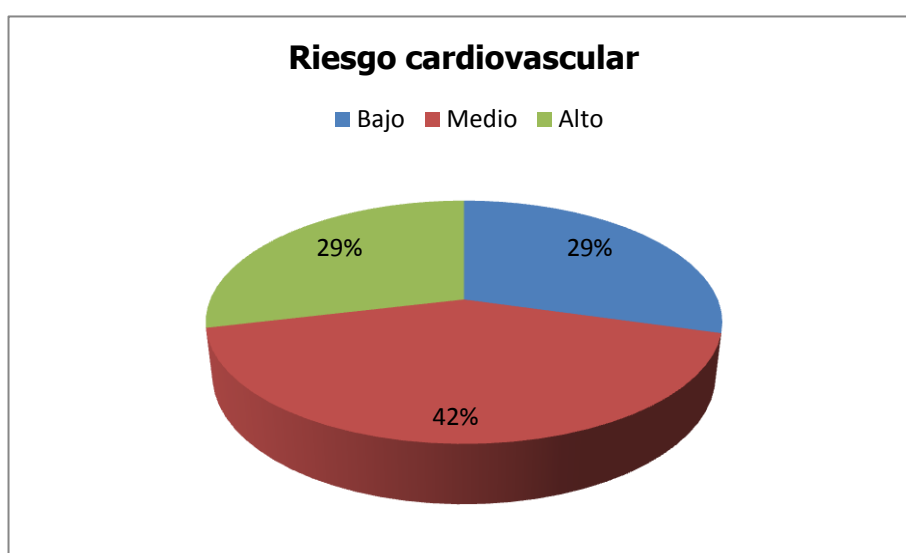
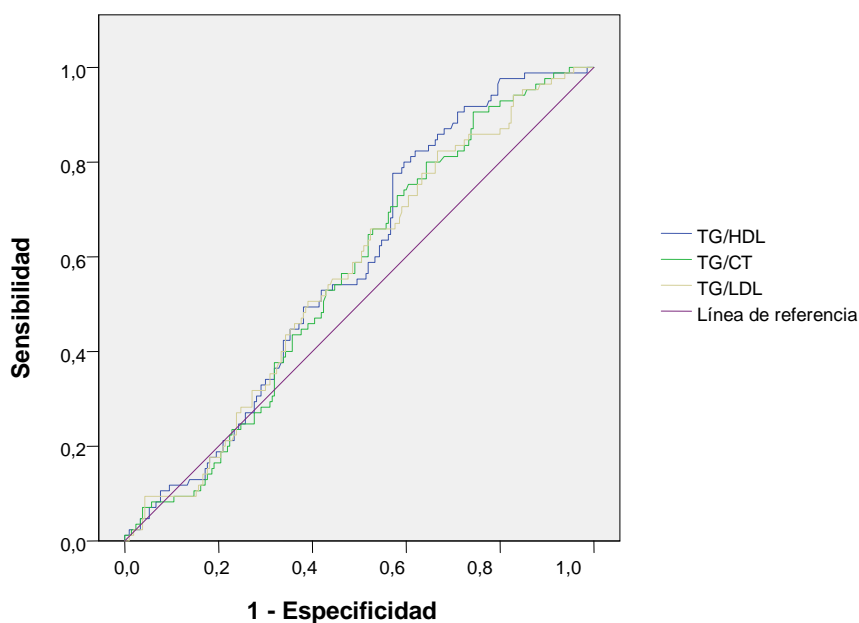


Figura 26: Prevalencia de los distintos grados de RCV

Con el fin de analizar si los índices empleados podrían ser elementos diagnósticos de riesgo cardiovascular se elaboró una curva ROC que analizaba la relación entre el índice SCORE y los índices lipoproteicos que han demostrado más exactitud a la hora de diagnosticar el síndrome metabólico (TG/HDL, TG/LDL y TG/CT). Como se observa en la figura 27, todas las curvas estaban cerca de la diagonal y los valores de las áreas bajo la curva eran muy bajos, lo que indicaría que no parecen ser parámetros muy precisos para valorar el riesgo cardiovascular.



Cociente lipoproteico	Área bajo la curva (ABC)	Intervalo de confianza 95 %	
		Límite superior	Límite inferior
TG/HDL	0'578	0'511	0'645
TG/CT	0'560	0'492	0'628
TG/LDL	0'562	0'493	0'630

Figura 27 y tabla 22: Curva ROC y área bajo la curva (ABC) para índices y SCORE

Por último, se compararon la sensibilidad de cada uno de ellos mediante una tabla de contingencia. Se consideró como riesgo cardiovascular alto, por un lado, cifras superiores al 5 % en SCORE y, por otro, los valores de TG/HDL, TG/LDL y TG/CT elegidos como puntos de corte diagnósticos de síndrome metabólico, tal y como se definen en apartados anteriores. Los resultados obtenidos se presentan en las tablas 23-26.

Cociente	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
TG/HDL	65'9 %	47'1 %	33'5 %	77'34 %
TG/CT	61'2 %	46'2 %	31'5 %	74'6 %
TG/LDL	51'8 %	56'2 %	32'4 %	74'2 %

Tabla 23: Resumen de resultados de las tablas 24-26

	SCORE \geq 5	SCORE $<$ 5	Total
TG/HDL \geq 2'4 en varones y \geq 1'74 en mujeres	56 (65'9 %)	111 (52'9 %)	167
TG/HDL \geq 2'4 en varones y \geq 1'74 en mujeres	29 (34'1 %)	99 (47'1 %)	128
Total	85	210	

	SCORE \geq 5	SCORE $<$ 5	Total
TG/CT \geq 0'49 en varones y mujeres	52 (61'2 %)	113 (53'8 %)	165
TG/CT $<$ 0'49 en varones y mujeres	33 (38'8 %)	97 (46'2 %)	130
Total	85	210	

Tablas 24-25: Tablas de contingencia entre SCORE y cocientes lipoproteicos

	SCORE \geq 5	SCORE $<$ 5	Total
TG/LDL \geq 0'94 en varones y \geq 0'84 en mujeres	44 (51'8 %)	92 (43'8 %)	136
TG/LDL \geq 0'94 en varones y \geq 0'84 en mujeres	41 (48'2 %)	118 (56'2 %)	159
Total	85	210	

Tabla 26: Tabla de contingencia entre SCORE y cocientes lipoproteicos

Comentarios

6.1- PREVALENCIA DE SINDROME METABÓLICO:

La creciente prevalencia de obesidad y estilos de vida poco cardiosaludables, sobre todo en países occidentales, ha favorecido en gran medida el aumento del SM. Independientemente de los criterios diagnósticos que se utilicen, el SM afecta a casi el 20 % de la población adulta.

En nuestra muestra se analizan los datos clínicos y los resultados analíticos de 296 pacientes de los cuales, usando los criterios de ATP-III, podrían ser diagnosticados de SM un 52'36 %. Si comparamos este dato con otros estudios, tanto españoles como internacionales (tabla 27), se observa un importante aumento de prevalencia de SM en nuestra población. Esta elevación podría deberse, en gran parte, a la edad de la misma, con una mediana de 63 años (P 25-75: 57-70), ya que, como sabemos, el SM aumenta con la edad. Así, en el estudio NHANES ⁽⁷⁾ se observó un incremento progresivo del SM con el paso de los años (en mayores de 50 años era superior al 30% y en mayores de 60 años superior al 40 %). En otras series con las que comparamos, por el contrario, se han incluido también pacientes menores.

Estudio	Prevalencia	Criterios	Población
NHANES ⁽⁷⁾	27 %	ATP-III	n=8814, ≥20 años
DECODE ⁽⁶⁵⁾	15 %	OMS modificados	Adulta (no DM)
ENCA ⁽⁹⁾	24'4 %	ATP-III	n=578, 18-74 años
Segovia ⁽¹²⁸⁾	17 %	ATP-III modificados	n=809, 35-74 años
Oviedo ⁽¹²⁹⁾	23'5 %	ATP-III	n=358, 40-74 años
Madrid, área 2 ⁽¹³⁰⁾	28'5 %	ATP-III	n=259, ≥18 años
Valencia ⁽¹³¹⁾	31'8 %	OMS modificados	n=292, 20-65 años
Tesis	52'36 %	<i>ATP-III</i>	<i>n=296, 50-79 años</i>

Tabla 27: Comparación de la prevalencia de SM en distintos estudios nacionales o de referencia (estadounidense NHANES y europeo DECODE)

-Los resultados del presente estudio se citan en último lugar y cursiva-

En cuanto al sexo, en nuestro estudio la prevalencia de SM en varones y mujeres ha sido muy similar (51'79 % en varones frente a 52'86 % en mujeres). Esto concuerda con los resultados del referido estudio NHANES ⁽⁷⁾, en el que igualmente las diferencias entre varones y mujeres fueron escasas, con prevalencias del 24 % y

23'4% respectivamente. En contraposición, existen estudios europeos ⁽⁸⁾ que han encontrado una prevalencia de SM en varones del 23 % y en mujeres del 12 %, aunque usaron como criterios diagnósticos los de la OMS.

Si analizamos cómo influye la edad en la prevalencia de SM, en nuestra muestra se observa cierta tendencia ascendente entre la década de los 50 y la de los 60 años (44'4 % y 58'5 % respectivamente), para caer posteriormente en la década de los 70 (54'87 %). Sin embargo, más sorprendente se observa al ajustar esta prevalencia por sexos: mientras que en mujeres hay una clara tendencia ascendente a padecer SM según aumenta su edad (41'7 % → 53'2 % → 66'7 %), en varones esta tendencia es descendente (58'3 % → 46'8 % → 33'3 %). En otros estudios con mayor población como el NHANES ⁽⁷⁾, en cambio, la prevalencia aumentaba con la edad en ambos sexos. En varones, por tanto, existiría una presentación del síndrome a edades más tempranas que en mujeres, lo que podría concordar con el hecho de que suelen presentar también complicaciones cardiovasculares de forma más precoz.

En cuanto a la prevalencia del número de criterios de SM, en el presente estudio se observó una tendencia creciente hasta reunir 3 criterios, que posteriormente fue descendiendo progresivamente a la hora de obtener la suma de 4 o 5 criterios.

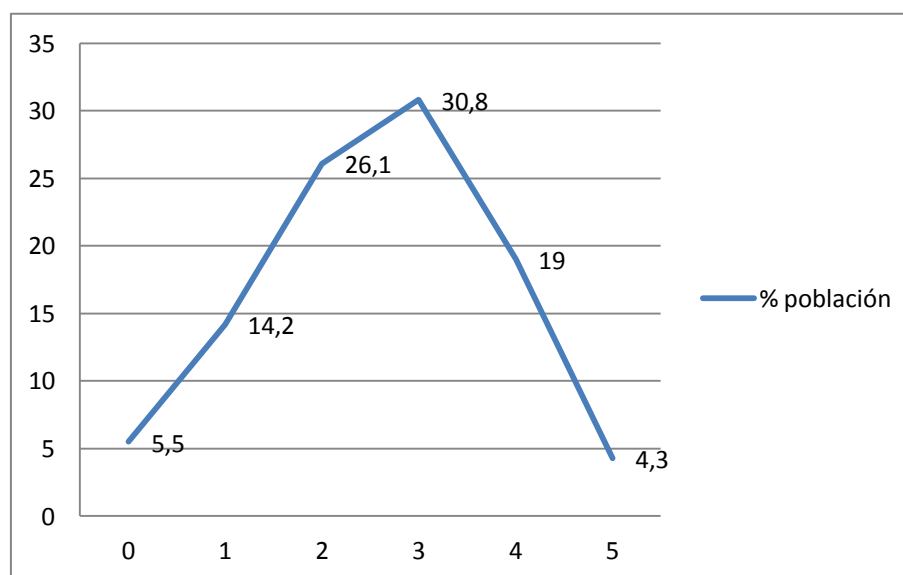


Figura 28: Progresión de la prevalencia del número de criterios de SM

En el estudio NHANES ⁽⁷⁾, el porcentaje de personas con más de 3 criterios fue del 23'7 %, con más de cuatro del 10'4 % y con más de cinco del 2'7 %. Se observa, por tanto, la misma tendencia descendente a partir de los 4 criterios que en nuestro estudio, aunque con porcentajes ligeramente inferiores. Lo mismo ocurre en el estudio ENCA ⁽⁹⁾ de Canarias (15'7 % → 6'4 % → 2'2 %; para 3, 4 y 5 criterios, respectivamente).

La utilidad clínica de hacer el diagnóstico de SM basándose en los 5 criterios del ATP-III ha sido en ocasiones cuestionada. Reaven ⁽⁷¹⁾ señaló que, si bien estos criterios fueron seleccionados por su tendencia a agruparse y porque todos se han asociado a un incremento del RCV, su selección no resultó de un estudio prospectivo ni de un proceso basado en la evidencia, sino de la reflexión de las mejores estimaciones de un panel de expertos. De esta manera, señala el autor, no hay razones para creer que cada criterio individual del SM sea reflejo ecuaníme de la insulinoresistencia o del RCV y, por tanto no está claro el por qué de la decisión de seleccionar precisamente cinco y no otro número. Hay que decir, por otro lado, que la intención primordial del ATP-III a la hora de establecer los criterios de SM era identificar a los individuos con RCV aumentado para iniciar cambios en el estilo de vida o instaurar tratamiento farmacológico.

6.2- ÍNDICES ATEROGÉNICOS Y SÍNDROME METABÓLICO:

Como ya se ha comentado ha sido demostrada en numerosos estudios la relación del SM con el riesgo cardiovascular. Existe incluso un metaanálisis, con 172.573 pacientes, que concluye que hay un RCV y de muerte significativamente mayor en sujetos que cumplen criterios de SM que no es solamente explicable tomando los componentes por separado ⁽⁶⁸⁾. Dada la heterogeneidad de los criterios diagnósticos de SM y la discrepancia, según los autores, de si se trata de una entidad única o una asociación de alteraciones metabólicas, consideramos importante encontrar herramientas diagnósticas simples pero a la vez exactas que identifiquen los sujetos de riesgo, con el fin de iniciar un tratamiento precoz que lo disminuya.

Por otro lado, se sabe que las alteraciones del metabolismo lipoproteico son el principal factor para la aterosclerosis ⁽⁶⁷⁾, y existen estudios que proponen el uso de distintos cocientes lipoproteicos como marcadores de riesgo aterogénico en vez de usar sólo las fracciones lipídicas aisladas, como se ha hecho hasta el momento.

Nuestro trabajo ha tenido como objetivo principal buscar si existe relación entre esos índices aterogénicos, descritos en la literatura pero infrutilizados en la práctica clínica, y el SM y, por tanto, de forma indirecta, relación con el riesgo cardiovascular, para estudiar su exactitud como métodos diagnósticos distintos a los actuales. Para ello se seleccionaron todos los índices descritos hasta el momento que eran fácilmente calculables en un laboratorio «habitual», y se descartaron aquellos que contenían en el numerador o denominador cifras de apolipoproteínas. Se hallaron así los valores que cada sujeto de nuestra población tenía para: colesterol no HDL, CT/HDL, LDL/HDL, TG/HDL, CT/LDL, colesterol no HDL/HDL, sus inversos, log TG/HDL, TG/CT y TG/LDL. Posteriormente se analizó si existía una relación estadísticamente significativa entre estos índices y el SM, encontrándola en todos los que estaban formados por una variable aterogénica entre otra antiaterogénica (CT/HDL, LDL/HDL, TG/HDL, Col no HDL/HDL y log TG/HDL), o bien en aquellos que se han asociado a la existencia de LDL pequeñas y densas (CT/TG y LDL/TG). Los cocientes inversos, al igual que ha ocurrido en otras publicaciones recientes ⁽⁷³⁾, tuvieron el mismo valor pero con signo opuesto.

Es difícil comparar estos resultados con los de otros autores, ya que en la mayoría de las publicaciones se intenta relacionar los índices lipoproteicos con el riesgo cardiovascular y no con el SM. Existen escasos trabajos que analicen la utilidad de los índices a la hora de diagnosticar SM, como es el caso de un análisis español realizado

en 2008 que estudió los índices TG/HDL, CT/HDL, LDL/HDL y TG/LDL, y demostró que valores de TG/HDL $>2'75$ en hombres y $>1'65$ en mujeres podían usarse como método diagnóstico de SM ⁽¹⁰¹⁾; u otro estudio iraní que demostró una prevalencia de SM del 63'6 % con cifras de TG/HDL $\geq 6'9$ y del 3 % con TG/HDL $<2'8$ ⁽¹⁰²⁾. El aumento de CT/HDL se ha asociado también a la hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa y a la resistencia a la insulina, todos ellos componentes de SM ⁽⁸⁸⁾. Es por ello por lo que nuestro estudio supone en cierto modo una nueva aportación, al estudiar la relación de la mayoría de los índices descritos con el SM.

De todos los cocientes estudiados, los más precisos a la hora de relacionarse con el SM, tanto si se analiza la población global como distribuida por sexos, fueron: TG/HDL $>$ TG/CT $>$ TG/LDL. Sería lógico pensar que son los mejores, ya que una de sus variables es la cifra de TG y ésta es, a su vez, uno de los 5 criterios de SM propuestos por ATP-III. En el caso de TG/HDL, el más exacto de todos los índices, tanto numerador como denominador son criterios de SM. Como comentábamos anteriormente, los dos artículos citados ⁽¹⁰¹⁻¹⁰²⁾ también concluyen que el índice más exacto para relacionarse con el SM es TG/HDL.

En cuanto a los puntos de corte de los mejores índices, que maximizaban la mayor sensibilidad y especificidad, se encontraron los siguientes:

	Varones	Mujeres
TG/HDL	2'4	1'74
TG/CT	0'49	0'49
TG/LDL	0'94	0'84

Tabla 28: Puntos de corte para varones y mujeres

Cifras de cocientes mayores a estos puntos de corte, por tanto, indicarían alta probabilidad de padecer SM. Creemos que para la población española estas cifras no estaban definitivamente establecidas dada la limitación de las experiencias previas.

Al revisar la literatura para comparar estos puntos, observamos que en la mayoría se establecen puntos de corte para definir riesgo cardiovascular y no específicamente para diagnosticar SM:

Autores	Índice	Punto de corte en varones	Punto de corte en mujeres
Gordon et al ⁽⁹⁰⁾	CT/HDL	>5	>4'5
Gordon et al ⁽⁹⁰⁾	LDL/HDL	>3'5	>3
Millán et al ⁽⁷³⁾	ApoB/ApoAI	>1	>0'9
Vega et al ⁽¹⁰⁷⁾	LDL/ApoB	<1'3	<1'3
Dobiášová et al ⁽¹⁰⁹⁾	Log TG/HDL	>0'5	>0'5

Tabla 29: Puntos de corte de algunos índices aterogénicos asociados a un RCV elevado

Sólo Cordero ⁽¹⁰¹⁾ fija puntos de corte para el diagnóstico de SM, escogiendo TG/HDL >2'75 para varones y TG/HDL >1'65 para mujeres, con una sensibilidad=80% y una especificidad=78 %. Como puede comprobarse, hay una importante similitud con nuestros puntos de corte para el mismo índice, existiendo en nuestro estudio similar sensibilidad y especificidad (74'9 % y 77'3 % respectivamente). Es probable, por tanto, que ese corte para TG/HDL pudiera usarse como método diagnóstico de SM en, al menos, la población española. Además, tanto en el estudio de Cordero como en el nuestro, el valor del cociente tiende a ir aumentando en paralelo según crece el número de componentes del síndrome, tanto en la población global como al diferenciar por sexos.

6.3- ÍNDICES Y OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR:

Prácticamente no existen estudios que analicen la relación entre los índices aterogénicos y los factores de riesgo cardiovascular por separado. Raitakari ⁽⁸⁸⁾, cuando estudiaba en 1999 los efectos de la lipoproteína (a) sobre la aterosclerosis, concluyó que el aumento de CT/HDL se asociaba a hipertensión arterial e intolerancia a la glucosa ⁽⁸⁸⁾. Posteriormente casi todos los artículos se han basado únicamente en la asociación de los cocientes con el RCV global.

En nuestro estudio se analizó la prevalencia de algunos factores de RCV (DM, obesidad, sobrepeso e HTA) y su relación con cada uno de los índices:

6.3.1- DM:

La prevalencia de diabetes en la población estudiada, mayor de 50 años, ha resultado del 19'93 %, y cabe destacar que la mayoría de los diabéticos (84'75 %) cumplía criterios de SM. Estos resultados son similares a los de otros estudios, como el NHANES III ⁽⁷⁾, donde se encontró que un 86 % de los diabéticos padecían SM, o el PREVENCAT ⁽¹³²⁾, con un porcentaje ligeramente inferior (73'5 %).

Se encontró relación estadísticamente significativa (tabla 30) entre los índices CT/LDL, TG/LDL y TG/CT y la DM. Sin embargo, el área bajo la curva de todos ellos estaba muy cerca de la línea de referencia en la curva ROC, por lo que pensamos que los cocientes no son buenos marcadores de diabetes. Llama la atención que no se encontrara también relación con el cociente CT/HDL ya que, como se ha dicho anteriormente, sí estaba descrita la asociación del mismo con la intolerancia a la glucosa ⁽⁸⁸⁾.

Cociente lipoproteico	Valor de p			
	DM	HTA	Sobrepeso	Obesidad
Colesterol no HDL	0'232	0'595	0'056	0'069
CT/HDL	0'474	0'941	0'059	0'006
LDL/HDL	0'171	0'902	0'194	0'053
TG/HDL	0'233	0'277	0'128	0'001
CT/LDL	0'003	0'717	0'609	0'641
Log TG/HDL	0'233	0'277	0'128	0'001
Colesterol no HDL/HDL	0'474	0'941	0'059	0'006
TG/CT	0'028	0'088	0'298	0'004
TG/LDL	0'006	0'072	0'372	0'006

Tabla 30: Relación estadística entre índices y factores de RCV

6.3.2- HTA:

Es frecuente encontrar alteraciones de la glucosa, la insulina y el metabolismo lipídico, todos ellos componentes del SM, en pacientes hipertensos. Sin embargo, es importante resaltar que la elevación de la presión arterial es el elemento menos «metabólico» del SM, el menos relacionado con el desarrollo posterior de DM, aunque es muy importante en la predicción del RCV de los sujetos afectos y, por ello, se incluye en todas las definiciones de SM.

Utilizando como criterios definitorios de HTA cifras $\geq 140/90$ mmHg o el estar en tratamiento farmacológico antihipertensivo, aproximadamente el 35 % de los adultos son hipertensos. Este valor aumenta al 40 % si se mide en las edades medias y al 68% en los mayores de 60 años, según datos de Banegas et al ⁽¹³³⁾. Estos resultados se corresponden, por tanto, con la prevalencia encontrada en nuestro estudio del 64'86%. De ellos, más de la mitad (67'19 %) cumplían criterios de SM según ATP-III. Esta cifra es ligeramente superior a la obtenida en el estudio PREVENCAT ⁽¹³²⁾, donde los hipertensos con SM fueron el 52'5 %, o en un estudio italiano con edad media de 50 años donde la prevalencia de SM en hipertensos era del 34 %, aunque aumentaba en pacientes mal controlados ⁽¹³⁴⁾.

Como puede observarse, los resultados del estudio PREVENCAT se asemejan bastante a los de nuestro trabajo, ya que ambos tienen muestras de edad media similar. A pesar de que el primero está realizado con población con factores de RCV y

el nuestro con población general, el hecho de que las personas mayores de 50 años difícilmente carecen de factores de RCV genera una importante similitud.

Al analizar la asociación entre la HTA y los distintos índices aterogénicos a estudio no se encontró relación estadísticamente significativa en ninguno de ellos (tabla 30). Estos resultados vienen a contradecir los referidos de Raitakari ⁽⁸⁸⁾, que asociaban CT/HDL con HTA.

6.3.3- Sobrepeso y obesidad:

El aumento de la frecuencia de obesidad en relación a una mayor edad se refleja en nuestro trabajo, de manera que la prevalencia de sobrepeso y de obesidad observada es superior a la del estudio SEEDO 2000 ⁽¹³⁵⁾, realizado en varias comunidades autónomas españolas en sujetos de 25-60 años. Hay que destacar, además, que casi $\frac{3}{4}$ partes (72'66 %) de los obesos de nuestra población cumple criterios de SM.

Al analizar la relación de estos factores de riesgo con los índices aterogénicos a estudio se observó que ningún cociente tenía asociación con el sobrepeso (tabla 30), mientras que CT/HDL, TG/HDL, Log TG/HDL, Col no HDL/HDL, TG/CT y TG/LDL sí que mostraron relación estadísticamente significativa con la obesidad (tabla 30). El más exacto de todos, según las curvas ROC y las ABC, fue nuevamente el índice TG/HDL. Como se explicó anteriormente, la obesidad, sobre todo la central, es una pieza clave en la patogenia del SM. No es de extrañar, por ello, que este índice, que ha demostrado ser el mejor para diagnosticar SM, sea también el mejor para aproximarse a la obesidad.

En la práctica clínica habitual el índice de masa corporal (IMC), el perímetro abdominal y el cociente cintura/cadera son los parámetros de medición de grasa abdominal mejor establecidos y relacionados con el SM. El ATP-III recomienda la medición de la cintura abdominal frente a la determinación del IMC como forma más sencilla y mejor correlacionada con la adiposidad central, asociada a insulinoresistencia ⁽⁴⁾. Sin embargo, la superioridad de la circunferencia abdominal como herramienta en la práctica clínica se cuestiona por varios motivos: porque la correlación entre las dos variables es muy elevada, porque el peso y la talla son medidos rutinariamente en los servicios clínicos y el IMC se calcula fácilmente mediante tablas y, finalmente, porque la circunferencia de la cintura es variable según las razas y, por tanto, es difícil dar puntos de corte.

En los últimos años, además, se ha desarrollado el concepto de cintura hipertriglicéridémica (CHT) para identificar a un grupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad vascular y DM tipo 2. Se caracterizan, según los criterios ATP-III expuestos con anterioridad, por tener un perímetro abdominal >102 cm en varones o >88 cm en mujeres, y cifras de TG >150 mg/dl. Sin embargo, es conocido por todos que en nuestro día a día no siempre se calcula el perímetro abdominal y que la técnica requiere, además, cierta familiarización, sobre todo en el obeso. En nuestra muestra, por ejemplo, no se había medido el perímetro abdominal en 42 de los 296 pacientes.

Al analizar la población se encontró una prevalencia de CHT del 23'75 %. Además, prácticamente ningún paciente con SM tenía cintura no patológica (91'4 % con CHT). Son resultados parecidos a los del estudio NHANES ⁽⁷⁾, con una prevalencia de obesidad abdominal (en este estudio no se tuvo en cuenta la cifra de TG) del 27'1% en blancos no hispanos, del 2'2 % en negros no hispanos y del 21'4 % en hispanos americanos.

Con el fin de intentar encontrar otros marcadores de obesidad abdominal más rápidos y sencillos se analizó en nuestro estudio la relación entre CHT y los cocientes, encontrándola prácticamente en todos, sobre todo en aquellos cuyo numerador es la cifra de TG sanguíneos (TG/HDL, TG/CT y TG/LDL), al ser éste, al igual que ocurría con el SM, uno de los criterios diagnósticos de CHT. Se encontró al estudiar la CHT una sensibilidad del 91'4 % y una especificidad del 50'5 % para diagnosticar SM. Al equiparar esta sensibilidad con la obtenida en el cociente TG/HDL (el mejor) obtuvimos resultados similares para la especificidad.

Por tanto, podríamos señalar que, a pesar de que la medida de la CHT es un método sencillo, barato y útil para detectar SM, no se emplea de forma rutinaria en la práctica clínica, y que los índices aterogénicos (especialmente TG/HDL, TG/CT y TG/LDL), en cambio, son tan buenos marcadores de SM como la CHT y mucho más rápidos.

6.4- ÍNDICES LIPOPROTEICOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR:

Se ha señalado ampliamente en la literatura, en ocasiones en estudios tan importantes como DECODE ⁽⁶⁵⁾, NHANES ⁽⁷⁾ o Framingham ⁽³¹⁾, que el SM se relaciona con el riesgo cardiovascular y la mortalidad coronaria. El estudio de Sattar et al., por ejemplo, realizado con la población incluida en el West of Scotland Coronary Prevention Study (en torno a 6.000 sujetos seguidos durante 4'5 años), muestra la utilidad clínica del SM definido por los criterios del NCEP en la identificación de los sujetos con riesgo de desarrollar enfermedad coronaria: en los hombres con 4 o 5 componentes del síndrome, el riesgo de enfermedad era 3'7 veces mayor comparado con el de los sujetos sin ningún componente ⁽¹³⁶⁾.

Utilizando la tabla del proyecto SCORE calibrada para España se calculó el RCV de cada uno de los pacientes de nuestra población. Se observó que casi la mitad de los sujetos (41'9 %) tenía un riesgo medio (2-4 %). Las frecuencias de riesgo cardiovascular bajo (≤ 1 %) y alto (≥ 5 %) fueron similares (29'4 % y 28'7 % respectivamente). Hay que tener en cuenta siempre que existen trabajos que aseguran que la tabla SCORE tiende a sobreestimar el riesgo en pacientes hipertensos (ASCOT) ⁽¹³⁷⁾ y a dar menor valor a pacientes hiperlipémicos (WOSCOPS) ⁽⁸²⁾. De todos modos, dado que, como se ha demostrado anteriormente, en nuestro estudio el pico de SM se sitúa en la década de los 60, y que en varones suele presentarse incluso a edades más tempranas, sería importante (como medida coste-efectiva) identificar a los pacientes lo más precozmente posible para recomendarles modificaciones de su estilo de vida.

Con el fin de analizar si los índices aterogénicos, que ya han demostrado asociación con el SM, podrían ser también elementos diagnósticos de dicho riesgo, y tomando los datos del proyecto SCORE calibrado para España como referencia, se construyó una curva ROC que estudiaba la relación entre SCORE y los índices más exactos a la hora de diagnosticar el SM (TG/HDL, TG/LDL y TG/CT), observando áreas bajo la curva muy pequeñas, lo que reflejaría la baja exactitud diagnóstica. Al equiparar sensibilidades observamos que los cocientes son herramientas medianamente sensibles pero poco específicas para diagnosticar un alto riesgo cardiovascular.

6.5- UTILIDAD DE LOS ÍNDICES ATEROGÉNICOS:

En la práctica clínica, a la hora de diagnosticar síndrome metabólico o estratificar el riesgo cardiovascular de un paciente para establecer las indicaciones del tratamiento y sus objetivos, las guías de intervención utilizadas habitualmente, tanto a nivel internacional ^(38, 138) como nacional ⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾ suelen considerar, junto a los factores de riesgo convencionales, las concentraciones de colesterol total, LDL y HDL, pero no tienen en cuenta los índices lipoproteicos. Hay que exceptuar las recomendaciones canadienses ⁽¹⁴²⁾ y las del *International Lipid Information Bureau* (ILIB) ⁽¹⁴³⁾, que sí incluyen los cocientes en el cálculo del riesgo y en los objetivos del tratamiento. La mayoría de los índices aterogénicos estudiados, especialmente TG/HDL, proporcionan una medida idónea y con alto poder predictivo de SM y, en cierto modo, de riesgo cardiovascular, a la vez que simplifican la evaluación de los mismos. Su utilización, por tanto, es altamente recomendable para el diagnóstico, decisión terapéutica y seguimiento de la terapia hipolipemiente. El tratamiento de las dislipemias debería dirigirse, por supuesto, a alcanzar unas concentraciones deseables de colesterol y triglicéridos, pero también a mejorar los cocientes lipoproteicos. No se trataría de desplazar las herramientas actuales, sino de proporcionar una ayuda sencilla y rápida en nuestra práctica habitual.

El presente estudio pretende sugerir que en recomendaciones futuras para el diagnóstico y el tratamiento de las dislipemias, así como en guías de actuación o cálculo del riesgo cardiovascular, se incluyan los índices lipoproteicos con mayor poder predictor. Nuestros resultados concluyen que el más exacto sería TG/HDL, al contrario de otras muchas publicaciones, que se han basado en CT/HDL y LDL/HDL. Además, los cocientes deberían calcularse de forma sistemática en la consulta habitual para la evaluación de las enfermedades lipídicas, especialmente las caracterizadas por un aumento de los triglicéridos plasmáticos o por una dislipemia aterogénica (aumento de triglicéridos y descenso de cHDL).

Es importante señalar que nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Por un lado se trata de un tamaño muestral relativamente escaso y, por otro, habría que tener en cuenta que casi todos los sujetos son de edades por encima de los 50 años y de clase media-baja, por lo que no se podría generalizar a toda la población. No obstante, y dado que el objetivo era analizar los índices o cocientes lipoproteicos en pacientes con síndrome metabólico y no en función de la edad, es posible que esta limitación no tenga un impacto importante. En cualquier caso, pensamos que puede

ser conveniente realizar estudios más amplios, incluso adaptados a distintas poblaciones, que relacionen los índices aterogénicos con el SM y el riesgo cardiovascular, así como ensayos prospectivos que evalúen la evolución de los cocientes una vez instaurado el tratamiento y, por tanto, que valoren su utilización en la monitorización de la respuesta terapéutica.

Conclusiones

- 1.- En la población estudiada, con edad superior a 50 años, se observa que aproximadamente la mitad de los sujetos cumplen criterios de síndrome metabólico ATP-III. Dicha prevalencia es similar en varones y mujeres, aunque en los primeros se observa una tendencia descendente con la edad y en las mujeres, por el contrario, aumenta con ella.
- 2.- La mayor parte de los sujetos con síndrome metabólico son diagnosticados por reunir tres criterios diagnósticos.
- 3.- En nuestra experiencia los distintos índices aterogénicos lipoproteicos han demostrado su utilidad por cuanto que se modifican significativamente en los pacientes con síndrome metabólico. Ello viene a enfatizar la importancia del factor lipídico y de la dislipemia en el diagnóstico de este síndrome clínico común a distintos procesos.
- 4.- De hecho, el análisis de las curvas ROC de todos y cada uno de los índices aterogénicos permite concluir que todos ellos muestran una sensibilidad y especificidad muy valorable para el diagnóstico de síndrome metabólico, y que es posible establecer puntos de corte con valor diagnóstico.
- 5.- Dichos puntos de corte para los índices más precisos en su asociación con síndrome metabólico son: para el índice TG/HDL 2'4 (hombres) y 1'74 (mujeres); para el índice TG/CT 0'49 (para hombres y mujeres) y para el índice TG/LDL 0'94 (hombres) y 0'84 (mujeres).
- 6.- Considerando individualmente los índices, aquel más específicamente asociado a la presencia de síndrome metabólico es TG/HDL, lo que refleja la importancia de la dislipemia aterogénica (hipertrigliceridemia y HDL bajo) en dicho síndrome.
- 7.- El índice TG/HDL se incrementa significativamente a medida que se acumulan criterios diagnósticos de síndrome metabólico. En nuestra opinión, ello refleja fielmente la importancia de la hipertrigliceridemia para el diagnóstico de síndrome metabólico.
- 8.- En relación con la conclusión anterior, hemos encontrado que el fenómeno de «cintura hipertrigliceridémica» se asocia significativamente a modificaciones de los índices TG/HDL, TG/CT y TG/LDL.
- 9.- Prácticamente todos los pacientes con síndrome metabólico presentan una cintura abdominal patológica. Los cocientes lipoproteicos han resultado al menos tan buenos

marcadores de síndrome metabólico y de obesidad como la cintura hipertrigliceridémica.

10.- Una mayoría de los pacientes diabéticos o hipertensos cumplen criterios de síndrome metabólico. Sin embargo, los índices aterogénicos no son buenos marcadores de diabetes mellitus ni de hipertensión arterial.

11.- En nuestra experiencia, los índices aterogénicos no son herramientas adecuadas para evaluar el riesgo cardiovascular global. Sin duda, ello es debido a que en el cálculo del mismo se introducen otros factores de riesgo no lipídicos.

12.- La utilidad demostrada de los índices lipoproteicos, así como la sencillez de su determinación y la rapidez de la misma, los convierten en marcadores útiles para incluirlos en las guías de práctica clínica para el diagnóstico de la aterogenicidad de una dislipemia y la monitorización de la respuesta al tratamiento de la misma.

Bibliografía

- 1- Sánchez Fuentes D, Budiño Sánchez M. Síndrome metabólico. *Medicine* 2008; 10(23):1527-1533.
- 2- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of the insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
- 3- Civeira Murillo F, Meriño-Ibarra E, Mozota Duarte J, Pinilla López-Oliva JA. Síndrome metabólico. *Medicine* 2004; 9(18):1131-1139.
- 4- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
- 5- Eckel R, Grundy S, Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-1428.
- 6- Gonzalo Martínez R, Rodrigo Alonso K, Victoria Novik A. Síndrome metabólico. Bases clínicas y fisiopatológicas para un enfoque terapéutico racional. *Rev Méd Chile* 2009; 137:685-694.
- 7- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52:1210-1214.
- 8- Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28:364-376.
- 9- Álvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de las Islas canarias, España. *Med Clin Barc* 2003; 120:172-4.
- 10- Lorenzo C, Serrano-Ríos M, Martínez-Larrad MT, Gabriel R, Williams K, Gómez-Gerique JA, et al. Central adiposity determines prevalence differences of the metabolic syndrome. *Obes Res* 2003; 11(12):1480-1487.
- 11- García Calzado MC, Millán Núñez-Cortés J. Síndrome metabólico. *Medicine* 2005; 9(38):2514-2524.
- 12- Zick Y. Insulin Resistance: a phosphorylation based uncoupling of insulin signaling. *Trends Cell Biol* 2001; 11:437-441.
- 13- Neel JV. Diabetes Mellitus: a thifty genotype rendered detrimental by progress? *Am J Hum Genet* 1962; 14:353-362.

- 14- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation. *Circulation* 2005; 111:1448-1454.
- 15- Goh TT, Mason TM, Gupta N, So A, Lam TK, Lam L et al. Lipid-induced beta-cell dysfunction in vivo in models of progressive beta-cell failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292:549-560.
- 16- Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int* 2006; 70:1560-1566.
- 17- Morales Villegas E. Síndrome X vs syndrome metabolic: Entendiendo sus coincidencias y sus diferencias hacia una "nueva cardiología". *Arch Cardiol Mex* 2006; 76(4):173-188.
- 18- Johnson L, Weinstock R. The Metabolic Syndrome: Concepts and Controversy. *Mayo Clin Proc* 2006; 8:1615-1620.
- 19- Guo Z, Hensrud D, Johnson M, Jensen M. Regional Postprandial Fatty Acid Metabolism in Different Obesity Phenotypes. *Diabetes* 1999; 48:1586-1592.
- 20- Appel S, Harrell J, Davenport M. Central Obesity, the Metabolic Syndrome, and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Young Adults. *J Am Acad Nurse Pract* 2005; 17:535-541.
- 21- Scott CL. Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92(1A):35i-42i.
- 22- Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, Dandona P. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003; 52:2882-2887.
- 23- Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BR. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF alpha and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271:665-668
- 24- Rui L, Yuan M, Frantz D, Shoelson S, White MF. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem* 2002; 277:42394-42398.
- 25- Bahia L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoymatos AF, Geloneze B y cols. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics* 2006; 61:433-440.
- 26- Prasad A, Quyyumi A. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110:1507-1512

- 27- Ginsberg HN. Treatment for patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91:29E-39E.
- 28- Martínez Calatrava MJ, Martínez Lerrad MT, Serrano Ríos M. Síndrome de resistencia a la insulina y síndrome metabólico: similitudes y diferencias. Síndrome metabólico: concepto, fisiopatología y epidemiología. *Cardiovascular Risk Factors* 2003; 12(2):89-95.
- 29- Ducluzeau PH, Perretti N, Lavilla M, Andreelli F, Vega N, Riou JP, et al. Regulation by Insulin of Gene Expression in Human Skeletal Muscle and Adipose Tissue. Evidence for Specific Defects in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2001; 50:1134-1142.
- 30- Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351:1106-1118.
- 31- Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn KA; for Conference Participants. Clinical Management of Metabolic Syndrome Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation* 2004; 109:551-556.
- 32- Albala C, Jiménez B, Pérez F, Liberman C. Polimorfismo de la proteína ligante de ácidos grasos intestinal (FABP2), obesidad e insulinoresistencia. *Rev Méd Chile* 2006; 134:372-379.
- 33- Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Abdo T, Tripathy D, Chaudhuri A, Dandona P. Increase in intranuclear nuclear factor kappaB and decrease in inhibitor kappaB in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:682-690.
- 34- Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, Aljada A, Browne R, Hamouda W et al. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:355-362.
- 35- Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 2003; 37(3):193-220.
- 36- Kino T, Mirani M, Alesci S, Chrousos GP. AIDS-related lipodystrophy/insulin resistance syndrome. *Horm Metab Res* 2003; 35(3):129-136.
- 37- Madjid M, Naghavi M, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and Cardiovascular Disease. A New Opportunity for Prevention and the Need for Further Studies *Circulation* 2003; 108:2730-2736.

- 38- Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner S. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:8-13.
- 39- Isomaa B. A major health hazard: the metabolic síndrome. *Life Sci* 2003; 73:2395-2411.
- 40- Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lomabardi S, Marini F et al. The Metabolic Syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* 2004; 21:52-58.
- 41- Millán Núñez-Cortés J, Ascaso J, González Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Masana Marín L, Pallardo LF, Pedro-Botet J, Pérez Jiménez F, Pintó X, Plaza I, Rubiés J, Zúñiga M. Dislipemia del síndrome metabólico. Documento sumario del foro HDL. *Av Diabetol* 2007; 23(2):111-123.
- 42- Posadas Romero C. Aspectos fisiopatológicos del síndrome metabólico. *Arch Cardiol Mex* 2007; 77(4):42-47.
- 43- Libby P. Managing the risk of atherosclerosis: the role of high-density lipoprotein. *Am J Cardiol* 2001; 88:3N-8N.
- 44- Bhalodkar NC, Blum S, Rana T, Kitchappa R, Bhalodkar AN, Enas EA. Comparison of high-density and low-density lipoprotein cholesterol subclasses and sizes in Asian Indian women with Caucasian women from the Framingham Offspring Study. *Clin Cardiol* 2005; 28:247-251.
- 45- Shah KP, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the Vascular Protective Effects of High-Density Lipoprotein and Its Apolipoproteins: An Idea Whose Time for Testing Is Coming, Part I. *Circulation* 2001; 104:2376-2383.
- 46- Campos H, Roederer OG, Lussier-Cacan S, Davignon J, Krauss MR. Predominance of Large LDL and Reduced HDL2 Cholesterol in Normolipidemic Men With Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1043-1048.
- 47- Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, Remaley AT, Neve B, Torra IP, Teissier E, Minnich A, Jaye M, Duverger N, Brewer HB, Fruchart JC, Clavey V, Staels B. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med* 2001; 7(1):53-58.
- 48- Brites FD, Bonavita CD, De Geitere C, Cloes M, Delfly B, Yael MJ et al. Alterations in the main steps of reverse cholesterol transport in male patients with primary

- hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels. *Atherosclerosis* 2000; 152:181-192.
- 49- Dullaart RP, Van Tol A. Role of phospholipid transfer protein and prebeta-high density lipoproteins in maintaining cholesterol efflux from Fu5AH cells to plasma from insulin-resistant subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61:69-74.
- 50- Alenezi MY, Marcil M, Blank D, Sherman M, Jacques G Jr. Is the decreased high-density lipoprotein cholesterol in the metabolic syndrome due to cellular lipid efflux defect? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:761-764.
- 51- Sandholfer A, Kaser S, Ritsch A, Laumer M, Engl J, Paulweber B et al. Cholesterol ester transfer protein in metabolic syndrome. *Obesity* 2006; 14:812-818.
- 52- Sheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH. High-density lipoprotein cholesterol in the cardiovascular equation: does the "good" still count? *Atherosclerosis* 2005; 180:217-223.
- 53- Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small, Dense HDL Particles Exert Potent Protection of Atherogenic LDL Against Oxidative Stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1881-1888.
- 54- Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ et al. Metabolic Syndrome Is Associated with Elevated Oxidative Stress and Dysfunctional Dense High-Density Lipoprotein Particles Displaying Impaired Antioxidative Activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4963-4971.
- 55- Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 170:191-203.
- 56- Cockerill WG, Rye KA, Gamble JR, Vadas AM, Barter JP. High-Density Lipoproteins Inhibit Cytokine-Induced Expression of Endothelial Cell Adhesion Molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1987-1994.
- 57- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
- 58- De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-194.
- 59- Adeli K, Taghibiglou C, Van Iderstine SC, Lewis GF. Mechanisms of hepatic very low-density lipoprotein overproduction in insulin resistance. *Trends Cardiovasc Med* 2001; 11:170-176.

- 60- Taskinen MR. Lipoprotein lipase in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3:551-570.
- 61- Sung KC, Hwang ST. Association between insulin resistance and apolipoprotein B in normoglycemic Koreans. *Atherosclerosis* 2005; 180:161-169.
- 62- Taghibiglou C, Rashid-Kolvear F, Van Iderstine SC, Le-Tien H, Fantus IG, Lewis GF, et al. Hepatic very-low density lipoprotein-apo B overproduction is associated with attenuated hepatic insulin signalling and overexpression of protein-tyrosine phosphatase 1B in a fructose-fed hamster model of insulin resistance. *J Biol Chem* 2002; 277:793-803.
- 63- Haffner SM, Fong D, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK. Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 1988; 37:338-345.
- 64- López-Miranda J, Ordovás JM, Blanco-Molina A, Pérez-Jiménez F. Relación entre lipemia posprandial y arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscler* 1997; 9:158-172.
- 65- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164:1066-1076.
- 66- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-2716.
- 67- Yussuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-952.
- 68- Gami A, Witt B, Howard D, Erwin P, Gami L, Somers V y cols. Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death. A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:403-414.
- 69- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. *Diabetes Care* 2005; 28:2289-2304.
- 70- Reaven G. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1237-1247.
- 71- Reaven G. The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. *Clin Chem* 2005; 51:931-938.
- 72- Reaven G. Insulin Resistance, Cardiovascular Disease, and the Metabolic Syndrome. How well do the emperor's clothes fit? *Diabetes Care* 2004; 27:1011-1012.

- 73- Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, Masana L, Mangas A, Hernández Mijares A, González Santos P, Ascaso JF, Botet JP. Cocientes lipoproteicos: significado fisiológico y utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2010; 22(1):25-32.
- 74- Pintó X; Ros E. Lípidos séricos y predicción del riesgo cardiovascular: importancia de los cocientes colesterol total/colesterol HDL y colesterol LDL/colesterol HDL. *Clin Invest Arterioscl* 2000; 12(5):267-284.
- 75- Criqui MH, Golomb BA. Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. *Am J Med* 1998; 105(1A):48S-57S.
- 76- Hsia SH, Pan D, Berookim P, Lee ML. A population-based, crosssectional comparison of lipid-related indexes for symptoms of atherosclerotic disease. *Am J Cardiol* 2006; 98:1047-1052.
- 77- Mounier-Vehier C, Stephan D, Aboyans V, Beregi JP, Lacroix P, Leger P, et al. MA; Groupe vasculaire (SFC-Societe francaise de medecine vasculaires). The best of vascular medicine in 2006. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007; 100:47-55.
- 78- Castelli WJ, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbot RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256:2835-2838.
- 79- Grover SA, Palmer CS, Coupall L. Serum lipid screening to identify high risk individuals for coronary death. The results of the Lipid Research Clinics prevalence cohort. *Arch Intern Med* 1994; 154:679-684.
- 80- Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19(A):A2-A11.
- 81- Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83:356-362.
- 82- The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Baseline risk factors and their association with outcome in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Am J Cardiol* 1997; 79:756-762.
- 83- Gotto A, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary event in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000; 101:477-484.

- 84- Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekhus J, Wedel H, Berg K et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97:1453-1460.
- 85- Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994; 121:641-647.
- 86- Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991; 325:373-381.
- 87- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-843.
- 88- Raitakari OT, Adams MR, Celermajer DS. Effect of Lp(a) on the early functional and structural changes of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:990-995.
- 89- Burke AP, Fars A, Malcom GT, Liang Y-H, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336:1276-1282.
- 90- Gordon T, Kannel WB. Multiple risk functions for predicting coronary heart disease: The concept, accuracy, and application. *Am Heart J* 1982; 103:1031-1039.
- 91- Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R (the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias). Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: 2003 update. *CMAJ* 2003; 169:921-924.
- 92- Nam BH, Kannel WB, D'Agostino RB. Search for an optimal atherogenic lipid risk profile: from the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2006; 97:372-375.
- 93- Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP et al. Joint effects of serum triglycerides and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentration on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. *Circulation* 1992; 85:37-46.
- 94- Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:325-333.

- 95- Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006; 259:481-492.
- 96- Cordero A, Andrés E, Ordóñez B, León M, Laclaustra M, Grima A, Luengo E, Moreno J, Bes M, Pascual I, Civeira F, Pocoví M, Alegría E, Casasnovas JA. Usefulness of triglycerides-to-High-Density Lipoprotein cholesterol ratio for predicting the first coronary event in men. *Am J Cardiol* 2009; 104:1393-1397.
- 97- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357:1301-1310.
- 98- McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003; 139:802-809.
- 99- Kannel WB, Vasan RS, Keyes MJ, Sullivan LM, Robins SJ. Usefulness of the triglyceride-high-density lipoprotein versus the cholesterol-high-density lipoprotein ratio for predicting insulin resistance and cardiometabolic risk (from the Framingham offspring cohort). *Am J Cardiol* 2008; 101:497-501.
- 100- Hanak V, Muñoz J, Teague J, Stanley A, Bittner V. Accuracy of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio for prediction of the low-density lipoprotein phenotype B. *Am J Cardiol* 2004; 94:219-222.
- 101- Cordero A, Laclaustra M, León M, Casasnovas JA, Grima A, Luengo E, Ordóñez B, Bergua C, Bes M, Pascual I, Alegría E. Comparison of serum lipid values in subjects with and without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102:424-428.
- 102- Hadaegh F, Khalili D, Ghasemi A, Tohidi M, Sheikholeslami F, Azizi F. Triglyceride/HDL-cholesterol ratio is an independent predictor for coronary heart disease in a population of Iranian men. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2009; 19(6):401-408.
- 103- Sniderman AD, St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP, Lamarche B. Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk. *Am J Cardiol* 2003; 91:1173-7.
- 104- Rader DJ, Davidson MH, Caplan RJ, Pears JS. Lipid and apolipoprotein ratios: association with coronary artery disease and effects of rosuvastatin compared with atorvastatin, pravastatin and simvastatin. *Am J Cardiol* 2003; 91(Suppl):20C-24C.

- 105- Yoshida A, Kouwaki M, Matsutani Y, Fukuchi Y, Naito M. Usefulness of serum total cholesterol/triglyceride ratio for predicting the presence of small, dense LDL. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11:215-219.
- 106- Mishima Y, Ando M, Kuyama A, Ishioka T, Kibata M. A simple method for identifying particle size of low-density lipoprotein using PAG electrophoresis: comparison between LipoPhor and LipoPrint systems. *J Jpn Atheroscler Soc* 1997; 25:67-70.
- 107- Vega GL, Beltz WF, Grundy SM. Low density lipoprotein metabolism in hypertriglyceridemic and normolipidemic patients with coronary heart disease. *J Lipid Res* 1985; 26:115-126.
- 108- Furuya D, Yagihashi A, Nasu S, Endoh T, Nakamura T, Kaneko R et al. LDL particle size by gradient-gel electrophoresis cannot be estimated by LDL-cholesterol/apolipoprotein B ratios. *Clin Chem* 2000; 46:1202-1203.
- 109- Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clin Biochem.* 2001; 34:583-588.
- 110- Dobiášová M. Atherogenic index of plasma [Log (triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications. *Clin Chem* 2004; 50:1113-1115.
- 111- Ros E, Zambón D, Bertomeu A, Cusó E, Sanllehy C, Casals E. Comparative study of a microporous cholestyramine analogue (filicol) and gemfibrozil for treatment of severe primary hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991; 151:301-305.
- 112- Brensike JE, Levy RI, Kelsey SF, Passamani ER, Richardson JM, Loh IK et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI type II coronary intervention study. *Circulation* 1984; 69:313-324.
- 113- Watts GF, Lewis B, Brunt JN.H, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LDR et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339:563-569.
- 114- Miller M, Bacharik PS, McCrindle BW, Kwiterovich PO. Effect of gemfibrozil in men with primary isolated low high-density lipoprotein cholesterol: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Med* 1993; 94:7-12.
- 115- Zema MJ. Gemfibrozil, nicotinic acid and combination therapy in patients with isolated hypoalphalipoproteinemia: a randomized, open label, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:640-646.

- 116- Grundy SM. Consensus statement: role of therapy with "statins" in patients with hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998; 81(4A):1B-6B.
- 117- Insull W, Isaacsohn J, Kwiterovich P, Ma P, Brazg R, Dujovne C et al. Efficacy and safety of cerivastatin 0.8 mg in patients with hypercholesterolemia: the Pivotal Placebo-controlled Clinical Trial. *J Intern Med Res* 2000; 28:47-68.
- 118- Zambón D, Ros E, Rodríguez-Villar C, Laguna JC, Vázquez M, Sanllehy C et al. Randomized, cross-over study of gemfibrozil versus lovastatin in familial combined hyperlipidemia. Additive effects of combination treatment on lipid regulation. *Metabolism* 1999; 48:47-54.
- 119- Wierzbicki AS, Lumb PJ, Cheung J, Crook MA. Fenofibrate plus simvastatin therapy versus simvastatin plus cholestyramine therapy for familial hypercholesterolemia. *Quart J Med* 1997; 90:631-634.
- 120- Díez L, García J. Atención global del paciente con factores de riesgo cardiovascular. *Temas básicos en Medicina Interna (El tronco común de las especialidades médicas)*. Jarpay Editores 2010. ISBN: 978-84-92982-01-1.
- 121- The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-2447.
- 122- Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:476-485.
- 123- Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios para la intervención terapéutica. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. *Med Clin (Barc)* 2000; 115:587-597.
- 124- The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
- 125- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197.
- 126- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
- 127- Ascaso JF. La cintura hipertrigliceridémica. *Clin Invest Arterioscl* 2005; 17(6): 286-296.

- 128- Martínez M, Fernández C, González JL, López A, Fernández J, Reviriego J, Serrano M. Prevalencia del síndrome metabólico (ATP III). Estudio de base poblacional en áreas rurales y urbana de la provincia de Segovia. *Med Clin (Barc)* 2005; 125:481-486.
- 129- Álvarez A, López V, Suárez S, Arias T, Prieto MA, Díaz L. Diferencias en la prevalencia del síndrome metabólico según las definiciones del ATP III y la OMS. *Med Clin (Barc)* 2005; 124:368-370.
- 130- Coca MM, Hernanz P, Vega M, Suárez C. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de un centro de atención primaria urbano. *Aten Primaria* 2005; 35:436-436.
- 131- Asacaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabras C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)* 2001; 117:530-533.
- 132- Álvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas JR et al. Estudio PREVENCAT: control del riesgo cardiovascular en atención primaria. *Med Clin (Barc)* 2005; 124:406-410.
- 133- Banegas JR, Rodríguez F. El problema de la hipertensión arterial en España. *Rev Clin Esp* 2002; 202:12-15.
- 134- Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1817-1822.
- 135- Aranceta J, Pérez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Vioque J et al. Grupo colaborativo para el Estudio de la Obesidad en España. Prevalencia de obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)* 2003; 120:608-612.
- 136- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108:414-419.
- 137- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, I the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-1158.
- 138- Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K, together with members of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical

practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140:199-270.

- 139- Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna y Liga de la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler* 1994; 6:62-102.
- 140- Sociedad Española de Arteriosclerosis y Sociedad Española de Cardiología. Evidencias clínico-experimentales y recomendaciones para el tratamiento de la hiperlipidemia en pacientes con cardiopatía isquémica. *Clin Invest Arterioscler* 1994; 6:103-111.
- 141- PAPPS. Actualización 1999. *Aten Primaria* 1999; 24:9-192.
- 142- Frohlich J, Fodor G, McPherson R, Genest J, Langner N. Rationale for and outline of the recommendations of the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias: Interim report. *Can J Cardiol* 1998; 14(A):17-21.
- 143- International Lipid Information Bureau. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood lipids and coronary heart disease (2ª ed). Nueva York: ILIB 2000.